

6/6.12
SAH
e C.1

LAPORAN PENELITIAN
KARYA AKHIR

EFIKASI MAGNESIUM SULFAT PARENTERAL DIBANDINGKAN
VERAPAMIL PERORAL DALAM KONVERSI TAKIKARDIA
SUPRA VENTRIKULER KE IRAMA SINUS



Oleh :
Lucas Lilik Santoso

TESIS

Untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Spesialis Penyakit Dalam
Program Pendidikan Dokter Spesialis – I

BAGIAN / SMF ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR KARIADI
SEMARANG
2001

**LEMBAR PENGESAHAN
LAPORAN PENELITIAN KARYA AKHIR**


**EFIKASI MAGNESIUM SULFAT PARENTERAL DIBANDINGKAN
VERAPAMIL PERORAL DALAM KONVERSI TAKIKARDIA SUPRA
VENTRIKULER KE IRAMA SINUS**

**Oleh :
Lucas Lilik Santoso**

DISETUJUI OLEH :

1. PEMBIMBING DAN KONSULTAN PENELITIAN

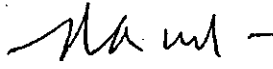
Perbaikan :



Dr. Sugiri SpPD-SpJP

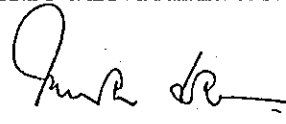


2. KONSULTAN STATISTIK



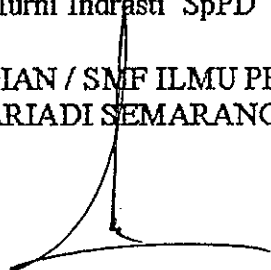
Dr. Dharminto Mkes

**3. KETUA PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS – I
BAGIAN ILMU PENYAKIT DALAM FK UNDIP SEMARANG**



Dr. Murni Indrasti SpPD

**4. KETUA BAGIAN / SMF ILMU PENYAKIT DALAM FK UNDIP /
RSUP DR KARIADI SEMARANG**



DR.Dr. Darmono SpPD-KE

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, atas berkat, rahmat dan karunia-Nya, sehingga tesis ini dapat kami selesaikan. Tesis ini berjudul :

EFIKASI MAGNESIUM SULFAT PARENTERAL DIBANDINGKAN VERAPAMIL PERORAL DALAM KONVERSI TAKIKARDIA SUPRA VENTRIKULER KE IRAMA SINUS. Penulisan tesis ini digunakan sebagai salah satu syarat memperoleh gelar Dokter Spesialis Penyakit Dalam dari FK UNDIP / RSUP Dr Kariadi Semarang.

Penelitian ini sebenarnya merupakan upaya untuk mencari terapi alternatif yang murah, mudah didapat dan efektif untuk takikardia supra ventrikuler (TSV). Magnesium Sulfat telah dikenal mempunyai efek anti aritmia sejak lebih dari 50 tahun yang lalu, meskipun demikian penggunaannya sebagai terapi TSV belum banyak diteliti. Penulis tertarik untuk meneliti obat ini karena murah, mudah didapat dan tersedia sampai ke puskesmas yang terpencil sekalipun.

Penulis menyadari bahwa tanpa bimbingan, sumbangan pikiran dan bantuan dari banyak pihak, penelitian ini tidak dapat terlaksana. Oleh karena itu perkenankanlah penulis menyampaikan rasa terimakasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Semua penderita TSV yang telah secara sukarela berpartisipasi dalam penelitian ini.
2. Dr. Sugiri SpPD-SpJP sebagai pembimbing dan konsultan penelitian yang dengan penuh kesabaran memberikan petunjuk, bimbingan dan dorongan semangat dalam menyelesaikan pendidikan ini.
3. Dr. F Soemanto Padmomartono SpPD-KGEH sebagai Koordinator Tim Proporsal serta seluruh anggota Tim yang telah banyak memberikan bimbingan serta koreksi bagi penyelesaian tesis ini.
4. Dr. Dharminto Mkes, Staf Pengajar Biostatistik dan Kependudukan FKM UNDIP yang telah membantu mengolah data secara statistik.
5. DR.Dr. Darmono SpPD-KE, Ketua Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP RSUP DR Kariadi Semarang yang telah banyak memberikan bantuan, petunjuk serta bimbingan selama kami menempuh pendidikan spesialis.

6. Dr. Murni Indrasi SpPD, KPS Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP yang telah banyak memberikan bantuan serta bimbingan selama kami menempuh pendidikan spesialis.
7. Para Guru Besar kami : Prof. Dr. KRT. Boedhi Darmojo SpPD-SpJP-KGER, Prof. DR. Dr. R. Djoko Moeljanto SpPD-KE. Prof DR.Dr. Imam Parsudi A SpPD-KGH, Prof.Dr. Soenarto SpPD-KHOM-KR, Prof .DR.Dr. Soeharyo Hadisaputro SpPD-KTI atas segala nasehat, bimbingan serta petunjuknya yang sangat berguna bagi kami.
8. Semua Kepala Sub-Bagian di lingkungan Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang dengan tulus ikhlas telah membimbing dan memberikan bekal ilmu kepada kami selama kami menempuh pendidikan.
9. Semua Staf Pengajar di lingkungan Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang yang dengan tulus ikhlas telah membimbing dan memberikan ilmu yang sangat berguna sebagai bekal kami nanti.
10. Dekan Fakultas Kedokteran UNDIP Semarang yang telah berkenan memberikan kesempatan kepada kami untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di FK UNDIP Semarang.
11. Direktur Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan kami kesempatan memakai fasilitas Rumah Sakit selama kami menempuh pendidikan.
12. Seluruh teman sejawat Residen Bagian Ilmu Penyakit Dalam, khususnya Dr Iskandar atas bantuan dan kerjasamanya selama penelitian ini.
13. Ketua Bagian Patologi Klinik beserta seluruh Staf atas semua bantuan yang telah diberikan selama kami menempuh pendidikan.
14. Semua Staf Paramedik, Staf Administrasi di lingkungan Rumah Sakit Dr Kariadi, khususnya di Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Unit Penyakit Jantung dan Instalasi Rawat Intensif dan Patologi Klinik atas segala bantuannya.
15. Kepada istriku Tina dan kedua anakku yang manis Marlisa dan Imanuel yang telah memberikan semangat, pengorbanan yang tulus dan doa sehingga pendidikan kami dapat selesai.
16. Kepada Ayahanda DR. Dr. Lilik Gunawan SpPA dan Ibunda Yuliarti yang telah banyak memberikan nasehat, dorongan moral maupun material sehingga kami dapat

menyelesaikan pendidikan spesialis, Bapak Suhargono Gunawan (alm) dan istri atas nasehat dan doa restunya yang tulus.

Kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, yang telah banyak membantu penelitian ini, penulis mengucapkan banyak terimakasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya.

Semoga Tuhan Semesta Alam senantiasa melimpahkan segala berkat, rahmat dan karunia-Nya kepada kami sekeluarga dan kepada semua pihak yang telah banyak memberikan kemudahan serta bantuan selama kami menempuh pendidikan.

Salam Sejahtera



Lucas Lilik Santoso

DAFTAR ISI

	Halaman
Lembar pengesahan	i
Kata pengantar	ii
Daftar isi	v
Daftar gambar / bagan	vii
Daftar tabel	vii
Abstrak	viii
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1. Latar belakang	1
1.2. Rumusan masalah	2
1.3. Hipotesis	2
1.4. Tujuan penelitian	2
1.5. Manfaat penelitian	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
II.1. Aktifitas listrik jantung	3
II.2. Pengaruh elektrolit serum terhadap aktifitas listrik jantung	5
II.2.1. Kalium	6
II.2.2. Kalsium	8
II.2.3. Magnesium	9
II.3. Takikardia Supra Ventrikuler	11
II.3.1. Definisi TSV	11
II.3.2. Prevalensi TSV	12
II.3.3. Mekanisme TSV	12
II.3.4. Manifestasi klinik TSV	13
II.3.5. Pembagian TSV	13
II.3.5.1. Berdasarkan lamanya	14
II.3.5.2. Berdasarkan asal impuls & mekanisme timbulnya	
II.3.5.2.1. <i>Atrioventricular nodal reentry tachycardia</i>	14
2. <i>Accessory pathway reentry tachycardia</i>	15
3. <i>Sinus nodal reentry tachycardia</i>	16
4. Takikardia atrial	17
II.3.6. Penatalaksanaan TSV	
II.3.6.1. Pengelolaan akut	18
II.3.6.2. Pengelolaan kronik	23
II.4. Manfaat Magnesium pada aritmia jantung	24
II.5. Kerangka teori penelitian	26
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	
III.1. Rancangan penelitian	28
III.2. Variabel penelitian	28

III.3. Kerangka konsep penelitian	28
III.4. Tempat dan waktu penelitian	29
III.5. Populasi penelitian	29
III.6. Besar sampel penelitian	29
III.7. Kriteria sampel penelitian	
III.7.1. Kriteria inklusi	30
III.7.2. Kriteria eksklusi	30
III.8. Perlakuan	
III.6.1. Kelompok perlakuan ($MgSO_4$)	30
III.6.2. Kelompok kontrol (Verapamil)	31
III.9. Bahan dan alat	31
III.10. Definisi operasional	31
III.11. Cara pengumpulan data	32
III.12. Pengamatan hasil penelitian	32
III.13. Analisis data	32
III.14. Bagan cara kerja	33
BAB IV. HASIL PENELITIAN	
IV.1. Karakteristik penderita	34
IV.2. Respon klinik terapi	36
IV.3. Efek samping obat	42
BAB V. PEMBAHASAN	
V.1. Karakteristik penderita	43
V.2. Respon klinik terapi	
V.3.1. Respon klinik konversi ke irama sinus	44
V.3.2. Respon klinik terhadap frekuensi jantung	48
V.3.3. Respon klinik terhadap tekanan darah	49
V.3. Efek samping terapi	50
V.4. Keterbatasan penelitian	50
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN	
VI.1. Kesimpulan	51
VI.2. Saran	51
DAFTAR PUSTAKA	52
LAMPIRAN	

DAFTAR GAMBAR / BAGAN

	Halaman
1. Gambar 1. Aksi sel otot jantung	5
2. Gambar 2. Aksi potensial sel nodus sinus	5
3. Gambar 3. Bagan kerangka teori	27
4. Gambar 4. Bagan kerangka konsep	28
5. Gambar 5. Bagan cara kerja	33

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Tabel 1. Keadaan yang mendasari / mencetuskan timbulnya AVNRT	14
2. Tabel 2. Karakteristik awal penderita TSV	34
4. Tabel 3. Respon klinik konversi ke irama sinus	36
5. Tabel 4. Pengaruh umur terhadap hasil terapi	37
6. Tabel 5. Pengaruh onset terhadap hasil terapi	37
7. Tabel 6. Pengaruh frekuensi jantung terhadap hasil terapi	38
8. Tabel 7. Pengaruh adanya penyakit dasar terhadap hasil terapi	39
9. Tabel 8. Pengaruh jenis penyakit dasar terhadap hasil terapi	39
10. Tabel 9. Respon klinik terhadap frekuensi jantung	40
11. Tabel 10. Respon klinik terhadap tekanan darah	41
12. Tabel 11. Efek samping Verapamil dan MgSO ₄	42

EFIKASI MAGNESIUM SULFAT PARENTERAL DIBANDINGKAN VERAPAMIL PERORAL DALAM KONVERSI TAKIKARDIA SUPRA VENTRIKULER KE IRAMA SINUS

Lucas Lilik S

Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang

ABSTRAK

Latar Belakang :

Verapamil parenteral merupakan antagonis Kalsium yang saat ini digunakan sebagai salah satu obat pilihan untuk terminasi takikardia supra ventrikuler (TSV). Saat ini verapamil parenteral sulit dijumpai di pasaran. Verapamil peroral mempunyai efikasi dan efek elektrofisiologik yang setara dengan verapamil parenteral. Magnesium merupakan antagonis Kalsium fisiologis. Obat ini ($MgSO_4$) berharga murah dan mudah didapat sehingga diharapkan dapat digunakan sebagai obat alternatif TSV.

Tujuan Penelitian :

Membandingkan efikasi $MgSO_4$ parenteral dengan verapamil peroral dalam konversi TSV menjadi irama sinus.

Metode :

Uji klinik "randomised controlled trial" dengan cara randomisasi blok 10 angka. Penelitian dilakukan di ICCU, UPJ dan Bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr. Kariadi Semarang periode Januari 1999 sampai Maret 2000 (15 bulan). Kriteria inklusi: secara EKG didapatkan takikardia komplek QRS sempit, reguler, frekuensi ≥ 150 detak/menit dengan gelombang p "retrograde", tidak tampak atau tertinggal dibelakang QRS. Kriteria eksklusi: Tensi sistolik < 90 mmHg, demam $39^\circ C$, dehidrasi sedang-berat, gagal jantung NYHA III-IV, tirotoksikosis, gagal ginjal. Responden yang memenuhi kriteria inklusi dibagi secara acak menjadi 2 kelompok. Kelompok verapamil mendapatkan verapamil peroral 80 mg dilanjutkan 40 mg tiap 8 jam dimulai 4 jam setelah dosis awal, kelompok $MgSO_4$ mendapatkan $MgSO_4$ 3 gram ($MgSO_4$ 40% 7,5 cc) bolus IV dalam waktu 5 menit dilanjutkan 6 gram drip dalam waktu 24 jam. Dilakukan evaluasi selama 2 jam untuk menilai efikasi kedua kelompok terapi dalam konversi TSV ke irama sinus.

Hasil :

Efikasi konversi TSV ke irama sinus didapatkan lebih tinggi pada kelompok $MgSO_4$ dibanding kelompok verapamil (58% Vs 47%), meskipun secara statistik tidak berbeda bermakna ($p=0,507$). Waktu rerata konversi kelompok $MgSO_4$ lebih singkat dibandingkan kelompok verapamil ($39,90 \pm 41,73$ mnt Vs $61,44 \pm 27,34$), secara statistik juga tidak berbeda bermakna ($p=0,210$). Efek samping obat yang berat pada kelompok verapamil adalah gagal jantung NYHA IV (5%) sedang kelompok $MgSO_4$ adalah hipotensi bradikardia (5%).

Kesimpulan :

$MgSO_4$ dapat digunakan sebagai obat alternatif TSV.

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. LATAR BELAKANG

Takikardia supra ventrikuler (TSV) merupakan salah satu bentuk takiaritmia supra ventrikuler dengan kompleks QRS sempit. Respon faali yang menyertai dapat bervariasi dari asimptomatik sampai mengancam jiwa (1,2). Dewasa ini mekanisme yang mendasari TSV telah diketahui, yaitu "re-entry", "automaticity" dan "triggered activity" (2,3). Diantara ketiga mekanisme tersebut yang paling sering mendasari TSV adalah "reentry" baik secara anatomik maupun fisiologik yang melibatkan "AV node" dan sering disebut dengan "AV nodal reentrant tachycardia" (AVNRT) (2,4,5).

Sebelum era adenosin, verapamil parenteral merupakan obat pilihan pertama untuk terapi TSV (5). Verapamil parenteral efektif dalam mengkonversi AVNRT menjadi irama sinus pada lebih dari 90% kasus (6), meskipun demikian saat ini obat pilihan pertama yang direkomendasikan American Heart Association untuk terapi TSV adalah adenosin yang harganya jauh lebih mahal dibandingkan verapamil parenteral (7). Adenosin efektif untuk terapi AVNRT dan "AV reciprocating tachycardia" (AVRT) pada lebih dari 90% kasus (6) dengan keunggulan waktu untuk konversi ke irama sinus yang cepat yaitu berkisar 30 detik (6,8) dibandingkan dengan verapamil parenteral yang memerlukan waktu beberapa menit sampai jam (9,10). Melihat kemampuan adenosin yang cepat dalam mengkonversi TSV menjadi irama sinus, maka obat ini dapat menggantikan peran kardioversi elektrik pada sebagian kasus TSV dengan gangguan hemodinamik (5). Verapamil parenteral saat ini masih direkomendasikan untuk diberikan pada kasus setelah gagal dengan adenosin (7).

Permasalahan yang dihadapi saat ini adalah verapamil parenteral sulit didapatkan di pasaran khususnya Semarang, disamping harganya yang juga relatif mahal. Berdasarkan pertimbangan tersebut, perlu dipikirkan alternatif obat lain yang efektif, mudah didapat dan harganya murah dalam terapi TSV. Dari pengalaman klinik di CCU RSUP Dr. Kariadi Semarang selama periode Januari 1996 – Oktober 1998, ternyata Magnesium

Sulfat parenteral baik secara sendiri maupun dalam kombinasinya dengan antiaritmia lainnya khususnya verapamil peroral dapat digunakan sebagai alternatif terapi TSV (11).

Efikasi verapamil parenteral adalah identik dengan verapamil peroral dalam terminasi TSV (12), sedangkan efek elektrofisiologik verapamil parenteral dengan peroral adalah sama (10). Onset kerja verapamil peroral dalam mengontrol denyut jantung terjadi setelah 20 menit pemberian dan puncaknya tercapai dalam 2 jam pertama (13). Dengan demikian, verapamil peroral dapat digunakan sebagai alternatif terapi TSV bila tidak diperlukan kardioversi segera.

Magnesium sesungguhnya telah lama digunakan untuk terapi aritmia jantung khususnya TSV. Meskipun demikian penggunaannya dalam klinik masih jarang, bersifat sporadis dan publikasi yang dilakukan umumnya hanya bersifat laporan kasus. Secara fisiologis Magnesium adalah merupakan antagonis kalsium (14). Dalam kemasan Magnesium Sulfat ($MgSO_4$), obat ini mudah didapatkan dan harganya jauh lebih murah dibandingkan antiaritmia lainnya yang saat ini beredar di Indonesia. Dari beberapa penelitian yang telah dilakukan Magnesium tampak efektif dan aman digunakan sebagai terapi TSV (9,14,15). Dengan demikian penggunaan $MgSO_4$ sebagai terapi alternatif dalam tatalaksana TSV dapat dipertimbangkan.

I.2. RUMUSAN MASALAH

Masalah yang ingin dicari jawabannya melalui penelitian ini adalah:
Apakah efikasi $MgSO_4$ parenteral lebih tinggi dibandingkan verapamil peroral dalam mengkonversi TSV menjadi irama sinus?

I.3. HIPOTESIS

Hipotesis yang akan dibuktikan dalam penelitian ini adalah:
Efikasi $MgSO_4$ parenteral lebih tinggi dibandingkan verapamil peroral dalam mengkonversi TSV menjadi irama sinus.

I.4. TUJUAN PENELITIAN

I.4.1. TUJUAN UMUM

Mengetahui manfaat $MgSO_4$ parenteral dalam pengobatan TSV.

I.4.2. TUJUAN KHUSUS

Mencari jawaban atas permasalahan hipotetik bahwa efikasi $MgSO_4$ parenteral lebih tinggi dibandingkan verapamil peroral dalam mengkonversi TSV menjadi irama sinus.

I.5. MANFAAT PENELITIAN

Apabila efikasi $MgSO_4$ parenteral terbukti lebih tinggi dibandingkan verapamil peroral dalam mengkonversi TSV menjadi irama sinus, maka hal ini akan memberikan manfaat sebagai berikut :

1. $MgSO_4$ parenteral dapat digunakan sebagai terapi alternatif dalam tatalaksana pengobatan TSV.
2. Karena sejauh pengetahuan peneliti, publikasi mengenai penggunaan $MgSO_4$ dalam tatalaksana pengobatan TSV masih sedikit, maka hasil penelitian ini setidaknya-tidaknya dapat memperkaya penelitian tentang manfaat $MgSO_4$ parenteral pada TSV.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. AKTIVITAS LISTRIK JANTUNG

Sistem listrik jantung mempunyai sifat khusus untuk melayani fungsi pompa yang kompleks (16). Sel-sel otot jantung secara normal mempunyai kemampuan untuk mengalami depolarisasi spontan. Sel-sel ini disebut "pace maker". Sel-sel ini bertanggung jawab terhadap terjadinya irama jantung dan secara normal "pace maker" dominan adalah pada nodus sinus (17).

Jantung tersusun dari 3 jaringan khusus, yaitu:

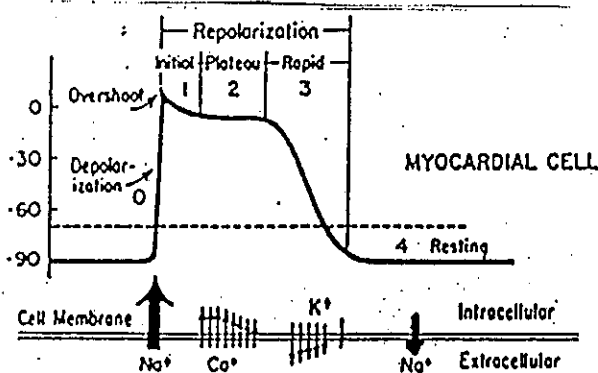
- Sel-sel "pace maker" yang mampu mengalami depolarisasi spontan
- Sel-sel penghantar listrik yang mampu menghantarkan listrik secara cepat ke seluruh jantung.
- Sel-sel kontraktile yang mengalami kontraksi saat terdepolarisasi (18).

Aksi potensial yang bergerak sepanjang permukaan sel otot jantung mengawali terjadinya kontraksi jantung, yang merupakan interaksi molekuler terkoordinasi yang menyebabkan satu set filamen makromolekuler bergerak sepanjang set yang lainnya. Untuk membangkitkan aksi potensial, sel "pace maker" mempunyai saluran Na^+ , K^+ dan Ca^{++} yang bersifat selektif dan memungkinkan gerakan ion-ion keluar atau masuk sel melawan gradien konsentrasi dari ion-ion tersebut. Gerakan ion-ion yang melawan gradien konsentrasi dibantu oleh suatu pompa tergantung ATP (16,19).

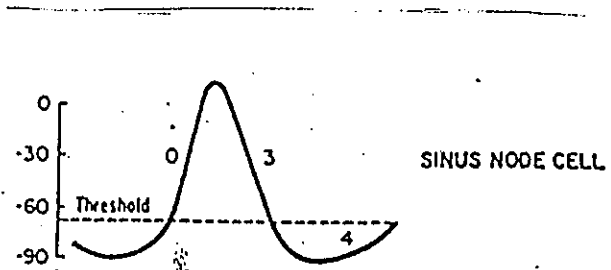
Pada hampir semua sel tubuh ada perbedaan potensial listrik di dalam dan di luar sel yang disebut sebagai potensial transmembran. Potensial transmembran istirahat pada nodus sinoatrial dan nodus atrioventrikuler adalah -50 mV , sedangkan pada atrium, serabut purkinje serta ventrikel adalah -90 mV (20,21,22). Ion utama yang mengatur potensial transmembran istirahat maupun aksi potensial adalah Na^+ , K^+ , Ca^{++} dan Mg^{++} . Ion utama yang terdapat dalam sel adalah K^+ , sedangkan ion utama di luar sel adalah Na^+ . Pada saat potensial transmembran istirahat (fase 4), potensial listrik di dalam sel adalah negatif sedangkan di luar sel positif (21,23,24).

Dengan diawalinya aksi potensial maka ion Na^+ akan secara cepat masuk ke dalam sel melewati saluran Na^+ sehingga potensial transmembran secara cepat menjadi positif sampai mencapai puncaknya (fase 0). Kecepatan masuknya ion Na^+ pada sel otot jantung lebih cepat bila dibandingkan dengan nodus sinus. Awal aksi potensial dimana respon akan berlanjut atau tidak sama sekali ini disebut dengan depolarisasi (lihat gambar 1-2). Setelah depolarisasi terjadilah repolarisasi yang diawali dengan turunnya potensial transmembran ke titik nol (fase 1). Selama aksi potensial "plateau" (fase 2), ion Ca^{++} secara lambat masuk ke dalam cairan intraseluler (sarkoplasma/ sitosol) melalui saluran Ca^{++} diikuti dengan keluarnya ion K^+ dari dalam sel secara cepat (fase 3) sehingga potensial transmembran secara cepat turun sampai akhirnya tercapai potensial transmembran istirahat (fase 4). Ketika aksi potensial turun mencapai ambang eksitasi maka sel secara otomatis akan mengalami depolarisasi, kemampuan ini disebut sebagai otomatisitas. Pada Elektrokardiogram (EKG) gelombang P berhubungan dengan aksi potensial dari nodus sinus. Aksi potensial otot ventrikel pada fase 0 dan 1 tampak sebagai QRS kompleks sedangkan segmen ST dan gelombang T masing-masing adalah fase 2 dan 3 (19,20,22,24).

Gambar 1.
Aksi potensial sel otot jantung



Gambar 2.
Aksi potensial sel nodus sinus



Dikutip dari Brooks HL, Khair GZ. Fundamental of electrocardiography. 1987 (20).

II.2. PENGARUH ELEKTROLIT SERUM TERHADAP AKTIFITAS LISTRIK JANTUNG

Berbagai macam elektrolit, khususnya Na^+ , K^+ , Ca^{++} dan Mg^{++} dapat mempengaruhi kontraksi, irama, eksitabilitas dan konduksi jantung, disamping sistem syaraf baik simpatis maupun parasimpatis. Aktivitas listrik jantung dipengaruhi oleh keluar dan masuknya ion-ion Na^+ , K^+ , Ca^{++} melintasi membran sel, sedangkan ion Mg^{++} berperan sebagai kofaktor enzim $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATP-ase}$ dan $\text{Ca}^{++} \text{ATP-ase}$ yang mengatur pergerakan ion-ion Na^+ , K^+ dan Ca^{++} secara aktif melewati membran sel jantung (16,21)

Apabila dilihat aktivitas listrik jantung, maka abnormalitas kadar elektrolit serum terutama K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} baik tinggi atau rendah, masing-masing mempunyai potensi untuk memicu timbulnya aritmia. Meskipun demikian aritmia lebih sering dipicu akibat adanya abnormalitas berbagai macam elektrolit (23,25,26,27,28). Hiponatremia yang berat dapat menimbulkan efek menyerupai hiperkalemia (29). Meskipun demikian variasi ekstrem kadar Natrium ekstraseluler yang tidak mungkin didapatkan pada kehidupan diperlukan untuk dapat menimbulkan efek yang penting secara klinik (23), sehingga pada makalah ini abnormalitas Na^+ tidak dibahas lebih lanjut.

II.2.1. KALIUM

II.2.1.1 HIPOKALEMIA

Telah lama diketahui bahwa hipokalemia yang ringan (K serum 3,0-3,5 meq/l) memicu timbulnya aritmia pada penderita yang mendapatkan terapi digoksin (30,31). Hipokalemia akan menginduksi timbulnya irama ektopik supra ventrikuler ataupun ventrikuler (32).

Konsekuensi dari hipokalemia adalah terjadinya penurunan potensial transmembran istirahat dari sel jantung (potensial transmembran istirahat menjadi makin negatif), sehingga amplitudo antara potensial transmembran istirahat dengan ambang eksitasi makin besar. Hal ini akan mengakibatkan untuk terjadinya aksi potensial diperlukan stimulus yang lebih besar, sehingga otomatisitas sel jantung akan menurun (28,32). Hipokalemia juga akan menyebabkan memanjangnya aksi potensial, waktu pemulihan serta periode refrakter sehingga frekuensi jantung akan menurun (23,28,30).

Menurunnya frekuensi jantung ini akan dapat memicu timbulnya "triggered activity" pada saat "early afterdepolarization" sehingga timbulnya bradikardia dapat memicu takikardia (17). Akibat kecepatan hantaran atrio-ventrikuler yang menurun juga dapat memicu timbulnya "reentran"(22).

Aritmia jantung lebih sering terjadi apabila hipokalemia disertai adanya penyakit jantung organik atau intoksikasi digitalis. Bentuk aritmia yang sering terjadi adalah kontraksi atrium prematur dan TSV (14,31).

Gambaran elektrokardiogram yang sering ditemukan adalah gelombang T mengalami penurunan amplitudo, mendatar atau terbalik, gelombang U prominen dan pemanjangan interval QT. Pada keadaan hipokalemia yang berat akan terjadi blok jantung, aritmia supraventrikuler dan fibrilasi ventrikel (20).

II.2.1.2. HIPERKALEMIA

Dampak hiperkalemia terhadap listrik jantung sangat kompleks. Aritmia bentuk apapun termasuk bradikardia sinus, henti jantung, blok AV, termasuk irama idioventrikuler dapat terjadi. Pada kadar kalium lebih dari 12 meq/l sering dijumpai fibrilasi ventrikel (32).

Hiperkalemia akan mengakibatkan potensial transmembran istirahat meningkat (potensial transmembran istirahat menjadi semakin positif). Hal ini akan mengakibatkan amplitudo potensial transmembran istirahat dengan ambang eksitasi menjadi makin kecil, sehingga stimulus yang diperlukan untuk menstimulasi aksi potensial menjadi makin kecil (28,32). Sebagai konsekuensi hal tersebut adalah terjadinya peningkatan otomatisitas nodus sinus dan kecepatan konduksi, hal ini terjadi pada hiperkalemia moderat sampai kira-kira kadar K serum 6 meq/l. Hiperkalemia moderat ini juga dilaporkan dapat menekan denyut ektopik supraventrikuler maupun ventrikuler (14,28,32). Pada keadaan hiperkalemia yang berat lebih dari 8 meq/l akan terjadi peningkatan aktivitas sistem vagal, sehingga terjadi hambatan konduksi listrik baik pada tingkat atrium, nodus AV, serabut Purkinje dan otot ventrikel sehingga terjadi perlambatan frekuensi jantung (28,32).

Miokardium ventrikel jantung kurang sensitif terhadap perubahan kadar Kalium serum bila dibandingkan dengan miokardium atrium, sedangkan nodus SA dan bundel His paling rendah sensitivitasnya (28). Perbedaan sensitivitas terhadap peningkatan kadar Kalium ini mengakibatkan terjadinya blok Sinoatrial dan blok Atrioventrikuler pada hiperkalemia berat (32).

Kecepatan peningkatan kadar Kalium ternyata juga mempengaruhi tipe aritmia yang timbul. Peningkatan Kalium yang lambat seperti pada proses penyakit akan mengakibatkan blok yang luas mulai dari struktur di atas bundel His dan terdepresinya otomatisitas, sebaliknya peningkatan kadar Kalium yang cepat cenderung mengakibatkan gangguan konduksi pada struktur di bawah bundel His dan timbulnya irama ektopik ventrikel dan fibrilasi ventrikel. Kalium terbukti juga mempengaruhi efek toksik digitalis yaitu:

- Depresi irama ektopik akibat digitalis
- Memperbaiki depresi konduksi akibat digitalis (28).

Gambaran EKG yang sering ditemukan pada hiperkalemia adalah gelombang T tinggi dan ramping, kompleks QRS yang lebar, gelombang P lebar dan mendatar, elevasi segmen ST seperti pada gambaran infark miokard dan lebih jarang dapat dijumpai irama "junctional" atau "ventricular escape", blok jantung ataupun takikardia/ fibrilasi ventrikel (20).

II.2.2. KALSIUM

Eksitasi-kontraksi merupakan proses dimana depolarisasi membran ditranslasi menjadi aksi mekanik (16). Ion Ca^{++} memegang peran utama dalam terjadinya eksitasi-kontraksi yaitu dengan mengawali terjadinya kontraksi dan peran sebagai regulator kontraksi (18). Proses ini terjadi melalui tiga tahap sebagai berikut :

- Kadar Ca^{++} didalam sarkoplasma meningkat sehingga memungkinkan terjadinya tahapan berikutnya yang terdiri dari pengikatan Ca^{++} ke troponin dan kemudian diikuti interaksi aktin dengan miosin sehingga terjadilah kontraksi.
- Kalsium kemudian kadarnya menurun sampai ke tingkat istirahat untuk menghentikan interaksi aktin dengan miosin sehingga terjadilah relaksasi.
- Proses pelepasan Ca^{++} harus telah pulih kembali untuk dapat terjadi kontraksi berikutnya (16).

Troponin C mengandung bagian spesifik untuk mengikat Ca^{++} dengan variabilitas afinitas terhadap Ca^{++} . Ketika Ca^{++} terikat troponin C, tropomiosin (suatu protein yang terikat pada kompleks troponin yang kerjanya menghambat interaksi aktin-miosin saat ion Ca^{++} kosong) mengalami perubahan sehingga memungkinkan terjadinya interaksi aktin miosin dan kontraksi otot jantung (33).

Relaksasi otot jantung seperti halnya dengan kontraksi dipengaruhi oleh ion Ca^{++} . Walaupun ion Ca^{++} dengan cepat berikatan dengan troponin C, tetapi disosiasi ion Ca^{++} dari troponin C relatif lambat. Lamanya relaksasi dipengaruhi oleh waktu yang diperlukan untuk menyingkirkan ion Ca^{++} . Ion Ca^{++} yang dilepaskan dari troponin C kemudian dikumpulkan lagi kedalam retikulum sarkoplasma oleh pompa retikulum sarkoplasma yang tergantung ATP atau ditransfer keluar oleh pompa Ca^{++} (16,33). Perubahan pergeseran ion Ca^{++} inilah yang bertanggung jawab terhadap peningkatan frekuensi jantung maupun kontraktilitas jantung (33).

Ada dua tipe saluran Ca^{++} pada membran sel jantung (sarkolema), yaitu saluran tipe T dan tipe L. Saluran tipe T memegang peran utama pada "pacemaker" sedangkan saluran tipe L memegang peran utama pada otot jantung. Membuka dan menutupnya saluran ini dipengaruhi oleh proses yang "voltage dependent". Saluran tipe L akan terbuka/ teraktifasi saat depolarisasi mencapai - 40 sampai 0 mV (16). Dalam hal ini masuknya ion Ca^{++} melewati saluran Ca^{++} merupakan pemicu yang menyebabkan

dilepaskannya ion Ca^{++} dalam jumlah yang lebih besar ("Calcium induced Calcium release") dari retikulum sarkoplasma (19). Saluran tipe L inilah yang merupakan target sebagian besar obat penyekat saluran Ca^{++} dalam klinik (16).

II.2.2.1. HIPOKALSEMIA

Turunnya kadar Ca^{++} serum akan mengakibatkan potensial transmembran istirahat makin turun, durasi aksi potensial memanjang dan periode refrakter absolut memanjang pula. Hal ini akan mengakibatkan frekuensi jantung menurun (16).

Sebagai akibat dari memanjangnya periode refrakter akan dapat memicu timbulnya aritmia "reentran" yaitu timbulnya denyut ektopik yang lambat, tetapi hal ini jarang terjadi (32). Kelainan gambaran EKG yang sering terjadi adalah pemanjangan segmen ST dengan resultante terjadi pemanjangan interval QT dan gelombang T mendatar atau terbalik (20).

II.2.2.2. HIPERKALSEMIA

Efek hiperkalsemia berlawanan dengan hipokalsemia, yaitu peningkatan frekuensi jantung (32). Kelainan gambaran EKG yang terjadi adalah pemendekan segmen ST, "rapid upslope" dan "slow downslope" dari gelombang T (20). Pada hiperkalsemia berat dapat timbul pemanjangan interval PR, blok jantung derajat I, gelombang T lebar dan ventrikel takikardia (20).

II.2.3. MAGNESIUM

Magnesium tidak secara langsung berperan dalam pergerakan ion-ion selama terjadinya aksi potensial (23). Meskipun demikian Mg^{++} merupakan elemen penting dalam sistem biologik makhluk hidup, yaitu sebagai kofaktor dari ATP dan sejumlah besar enzim lainnya agar dapat menjalankan fungsinya (5). Perubahan kadar Magnesium ekstraseluler akan lebih mempengaruhi aktivitas listrik jantung bila kadar Kalsium turun dan kadar Kalium naik (23). Meskipun demikian, Mg^{++} berperan penting sebagai kofaktor Na^+K^+ ATP ase dan Ca^{++} ATP ase yang berperan dalam transport aktif ion Na^+ , K^+ dan Ca^{++} melalui suatu pompa untuk melawan gradien konsentrasi ion-ion

tersebut sehingga perubahan kadar Mg^{++} serum mempunyai potensi sangat besar dalam mempengaruhi aktifitas listrik jantung (21,23,24,27)

II.2.3.1. HIPO MAGNESEMIA

Hipomagnesemia sering dihubungkan dengan timbulnya arteriosklerosis, kardiomiopati, gagal jantung kongestif, aritmia dan infark jantung (34). Hipomagnesemia akan mengakibatkan peningkatan frekuensi jantung, konduksi Atrio-Ventrikuler dan durasi QRS sedikit memanjang (35). Kelainan gambaran EKG pada hipomagnesemia adalah sebagai berikut :

- Pemanjangan interval PR dan QT, gelombang P mendatar, segmen ST depresi, gelombang T mendatar, gelombang U dominan
- Torsade de pointes
- Kontraksi prematur ventrikel, takiaritmia ventrikel
- Fibrilasi atrial, TSV (20,35).

Hipomagnesemia juga menyebabkan spasme arterikoronaria, peningkatan sensitivitas jantung terhadap digitalis, perluasan infark miokard akut dan peningkatan insiden kematian mendadak pada penderita penyakit jantung iskemik (14,27,34,35).

II.2.3.2. HIPERMAGNESEMIA

Hipermagnesemia secara klinik jarang terjadi. Pada keadaan hipermagnesemia yang ekstrem akan terjadi pemanjangan PR interval dengan QRS yang melebar (36). Hipermagnesemia mempunyai efek kronotropik negatif pada nodus SA. Keadaan ini akan dipotensiasi pada keadaan hipokalsemia dan hipotermia (35). Peningkatan kadar Magnesium serum sampai 1.5 kali normal tidak menyebabkan perubahan yang signifikan pada gambaran EKG, sedangkan pada kadar Magnesium 2 x normal akan menyebabkan penurunan frekuensi jantung sebesar 19%. Respon penurunan frekuensi jantung akibat hipermagnesemia ini tidak dipengaruhi atropin maupun propranolol, hal ini memberikan sugesti bahwa efek Mg^{++} pada nodus SA independen terhadap sistem syaraf otonom (35). Efek terapi dari Magnesium akan dibahas dalam bab tersendiri.

II.3. TAKIKARDIA SUPRA VENTRIKULER

Takikardia supra ventrikuler (TSV) merupakan salah satu bentuk takiaritmia supra ventrikuler dengan kompleks QRS sempit. Respon faali yang menyertai dapat bervariasi dari asimtomatik sampai mengancam kehidupan (1,2). Dari berbagai mekanisme yang ada, ternyata 80% TSV disebabkan karena "reentry". Pada jantung yang normal TSV "reentrant" dengan frekuensi berkisar 160-200 X/ menit sering dapat ditoleransi dari beberapa jam sampai beberapa hari. Meskipun demikian penurunan curah jantung akan mengakibatkan penurunan tekanan darah dan frekuensi jantung yang cepat dapat mengakibatkan gagal jantung (18).

Kedaruratan medik dan pilihan terapi ditentukan oleh status hemodinamik penderita, sebab hipotensi yang berat adalah merupakan indikasi untuk segera dilakukan kardioversi (3,7). Sebaliknya pada penderita yang hemodinamiknya masih baik akan mendapatkan manfaat dari evaluasi diagnostik lebih jauh untuk mencari penyakit yang mendasari dan penderita ini akan dapat mentoleransi berbagai macam terapi yang dicobakan (3).

II.3.1. DEFINISI TSV

Takikardia supra ventrikuler adalah merupakan sekelompok takiaritmia yang reguler dengan kompleks QRS sempit dan timbul dari struktur diatas percabangan bundel His (3,18). Ciri-ciri dari TSV adalah sebagai berikut :

1. Frekuensi denyut jantung berkisar 140-250 X/ menit
2. Iramanya teratur karena interval P-P dan interval R-R teratur dan panjangnya sama
3. Gelombang P biasanya tidak tampak karena terbenam atau tertinggal dibelakang kompleks QRS. Bila gelombang P tampak, morfologinya berbeda dengan gelombang P sinus dengan interval PR normal yaitu berkisar 0,04-0,12 detik
4. Lebar kompleks QRS normal yaitu 0,04-0,12 detik (18,37,38).

Secara mudah apabila dijumpai takikardia yang reguler dengan kompleks QRS sempit, normal atau relatif normal, sehingga kita menganggap berasal dari supra ventrikuler dan gelombang P sulit diidentifikasi, atau hubungan P dengan kompleks QRS tidak dapat dijelaskan secara pasti maka irama tersebut dapat dianggap TSV (37). TSV sering timbul hanya dalam waktu pendek dan berakhir spontan, sehingga denyut ektopik supra

ventrikuler yang berlangsung mencapai 10 denyutan atau lebih baru dianggap sebagai TSV (2).

Karena TSV bersifat reguler, maka dalam hal ini fibrilasi atrial dapat dieksklusi. Fibrilasi atrial termasuk dalam kelompok takiaritmia supra ventrikuler dan bukan takikardia supra ventrikuler (18,20,37,39). Meskipun demikian ada beberapa ahli yang menyamakan istilah takiaritmia supra ventrikuler dengan TSV sehingga fibrilasi atrial dan takiaritmia supra ventrikuler lainnya termasuk dalam TSV (2,40).

II.3.2. PREVALENSI TSV

Kasus TSV ini relatif jarang. Selama periode Januari 1996 - Oktober 1998 (34 bulan) hanya didapatkan 30 kasus TSV yang dirawat di CCU RS DR Kariadi Semarang, terdiri dari 20 wanita (67%) dan 10 pria (33%) (11).

Prevalensi TSV khususnya di Indonesia sampai saat ini belum diketahui. Sebagai gambaran, Maurer Ms et al. melakukan suatu uji latih jantung terhadap 1383 sukarelawan asimtomatik mendapatkan 83 orang (6%) mengalami TSV. Pada 13 kasus TSV timbul berkepanjangan lebih dari 10 menit tetapi hanya 3 yang bergejala (2). Penelitian lain yang melibatkan 2000 orang Athena berumur antara 18-81 tahun dengan menjalani uji "Bruce Treadmill", didapatkan 7% mengalami denyut ektopik supra ventrikuler atau ventrikuler, tetapi TSV tidak ditemukan (2).

II.3.3. MEKANISME YANG MENDASARI TSV

Beberapa mekanisme yang saat ini diketahui mendasari TSV adalah :

1. **"Re-entry"**, yaitu pembentukan impuls karena adanya blok atau perlambatan hantaran.
2. **Otomatisitas**, yaitu kemampuan sel untuk mengalami depolarisasi spontan, hal ini dipengaruhi oleh potensial transmembran istirahat, kecepatan fase 4 depolarisasi dan ambang eksitasi.
3. **"Triggered activity"**, yaitu dimulainya bangkitan listrik akibat adanya getaran potensial transmembran setelah depolarisasi, yang dapat berupa "early afterdepolarization" ataupun "delayed afterdepolarization" (2,3,40).

II.3.4. MANIFESTASI KLINIK TSV

Penderita dengan TSV paroksismal sering datang berobat dengan keluhan berdebar-debar, kepala terasa ringan, nafas pendek, berkeringat, mual, muntah, lemah, mudah capai dan pingsan, sedangkan penderita dengan TSV kronik sering tanpa disertai keluhan yang berhubungan dengan TSV (1). Rasa tidak enak di dada atau angina pectoris lebih sering timbul pada penderita TSV dengan penyakit jantung organik (41).

TSV murni jarang sampai menimbulkan kematian atau keadaan yang mengancam jiwa seperti gagal jantung berat, infark miokard ataupun mati mendadak, meskipun demikian kualitas hidup penderita akan mengalami penurunan akibat adanya TSV (41)

II.3.5. PEMBAGIAN TSV

II.3.5.1. Berdasarkan lamanya, TSV dibagi menjadi :

♦ TSV Paroksismal.

TSV paroksismal ini timbul mendadak dan berlangsung dalam waktu beberapa detik sampai beberapa jam, sering hilang spontan dan cenderung berulang. Dapat timbul pada orang normal, atau akibat pengaruh pemakaian obat-obatan tertentu seperti kafein, alkohol, dan simpatomimetik (5,29,38). Untuk disebut TSV paroksismal sesungguhnya harus ditemukan permulaan TSV dan irama dasar yang mendahului TSV dapat diidentifikasi, apabila hal diatas tidak didapatkan maka disritmia disebut sebagai TSV saja (38).

♦ TSV Persisten.

Berlangsung beberapa hari sampai beberapa minggu. Sering dikaitkan dengan adanya faktor patologik yang spesifik seperti kelainan jantung organik, PPOK dekompensata, gangguan elektrolit, emboli paru dan pengaruh toksisitas obat (5,29).

♦ TSV Kronik

Berlangsung berbulan-bulan, merupakan kelanjutan TSV persisten yang tidak diobati. TSV kronik ini tidak akan menjadi normal tanpa pengobatan. Pengobatan TSV kronik sering mengalami kegagalan dan bila berhasil diobati akan kambuh bila pengobatan dihentikan (5,29).

II.3.5.2. Berdasarkan asal impuls dan mekanisme timbulnya, TSV dibagi menjadi:

II.3.5.2.1. "Atrioventricular Nodal Reentry Tachycardia" (AVNRT)

AVNRT merupakan TSV yang umum dijumpai, frekuensinya mencakup 60% (18) sampai lebih dari 70% dari seluruh kejadian TSV (5). AVNRT sering timbul tanpa adanya penyakit jantung yang mendasari. Beberapa faktor yang sering mencetuskan timbulnya AVNRT adalah kafein, alkohol dan simpatomimetik. Beberapa keadaan yang mendasari timbulnya AVNRT dapat dilihat pada tabel di bawah ini :

Tabel 1. Keadaan yang mendasari / mencetuskan timbulnya AVNRT

-
1. Tidak berhubungan dengan penyakit jantung atau penyakit organ lain
 2. Berhubungan dengan adanya penyakit jantung
 - Penyakit katub jantung, khususnya stenosis katub mitral dan insufisiensi katub mitral
 - Penyakit jantung hipertensi
 - Kardiomiopati khususnya kongesti dilatasi dan kardiomiopati hipertropik
 - Iskemia atau infark miokard akut
 - Miokarditis
 - Perikarditis, khususnya viral, pasca kardiotoromi, pasca infark, sindroma Dressler, neoplasma dan radiasi
 - Penyakit jantung kongenital, khususnya defek septum atrial.
 3. Berhubungan dengan adanya kelainan sistemik
 - Hipoksia akibat pneumonia, emboli paru, penyakit paru akut atau kronik
 - Hipertiroidisme
 - Gangguan keseimbangan elektrolit
 - Simpatomimetik amin misalnya aminofilin
 - Obat lainnya seperti alkohol, kafein, amfetamin
 - Hipotensi dan syok.
-

Dikutip dari Vlay SC. A practical approach to cardiac arrhythmias, 1998 (39).

AVNRT ini mempunyai awitan mendadak dan berakhir dengan mendadak pula. Frekuensi jantung berkisar antara 150-200 X/ menit dan tersering antara 180-200 X/ menit (39). Mekanisme "reentry" ini didukung adanya konduksi rangkap nodus AV. Umumnya AVNRT menampilkan aktivasi simultan dari atrium dan ventrikel selama aritmia. Konduksi "anterograde" dari nodus AV selama takikardia terjadi melalui jalur pintas lambat sedangkan konduksi "retrograde" terjadi melalui jalur pintas cepat. Pada Elektrokardiogram hal ini tampak sebagai gelombang P yang tersembunyi dalam

komplek QRS atau terdistorsi pada akhir kompleks QRS. Kejadian TSV ini pada wanita dua kali lebih banyak dibandingkan pria (40).

Tipe AVNRT yang lebih jarang ditandai gelombang P yang mengikuti kompleks QRS. Mekanismenya adalah melalui konduksi “anterograde” nodus AV melalui jalur pintas cepat dan “retrograde” melalui jalur pintas lambat. Interval R-P panjang dan gelombang P terletak didepan kompleks QRS yang berikutnya (40). Meskipun demikian sering sulit membedakan tipe TSV tersebut (3).

II.3.5.2.2. “Accessory Pathway Reentry Tachycardia” (APRT)

APRT ini mencakup 20%-40% dari seluruh kejadian TSV dan biasanya paroksismal (18,39). Berbeda dengan AVNRT yang mempunyai dua jalur konduksi dalam nodus AV, pada APRT mekanisme reentry melibatkan jalur konduksi diluar nodus AV. Adanya jalur konduksi tambahan diluar nodus AV ini mengakibatkan APRT sering terkait dengan sindroma pre-eksitasi (depolarisasi ventrikel lebih awal akibat impuls dari atrium melewati jalur konduksi tambahan) atau dikenal dengan Wolff-Parkinson-White-Syndrome” (WPW) (3). WPW dengan “AV reentry” ini mencakup 15% dari seluruh kejadian TSV (5) dan 85% WPW dengan “AV reentry” ini mempunyai kompleks QRS sempit (18). Apabila kita menjumpai TSV dengan respon ventrikel yang sangat cepat yaitu > 220 X/ menit, maka patut dicurigai TSV tersebut terkait dengan sindroma WPW (5).

Jalur konduksi tambahan ini akan tampak selama irama sinus normal setelah takikardia berakhir yaitu ditemukannya sindroma preeksitasi dengan gambaran EKG memendeknya interval P-R dan adanya gelombang delta akibat konduksi “antegrade” (atrio-ventrikuler) melalui jalur konduksi tambahan tersebut. Meskipun demikian pada “Concealed” APRT konduksi di jalur tambahan ini mungkin tidak tampak pada EKG setelah irama sinus normal karena konduksi yang hanya dapat “retrograde” saja (kearah ventrikulo-atrial) selama berlangsungnya takikardia, sehingga EKG normal selama irama sinus tidak dapat menyingkirkan keterlibatan jalur konduksi tambahan selama takikardia (3)

Pada “Concealed” APRT, aktivasi ventrikel terjadi melalui sistem konduksi normal dan kemudian mengalami “retrograde” ke atrium melalui jalur konduksi tambahan. Jalur

konduksi tambahan ini hanya dapat menghantarkan impuls dari arah ventrikel ke atrium dengan jalur konduksi cepat (interval $R-P < P-R$) atau lambat (interval $R-P > P-R$). Sebagai konsekuensinya, aktifitas atrium akan tampak sebagai gelombang P terbalik yang timbul setelah kompleks QRS dalam segmen ST (3,40).

Beberapa pakar menyebut TSV dengan jalur konduksi tambahan diluar nodus AV ini sebagai "AV reentry tachycardia" (3) atau AV reciprocating tachycardia (AVRT) (20), atau "Circus movement tachycardia" (40). Faktor yang mencetuskan APRT adalah sama dengan faktor yang mencetuskan AVNRT (lihat tabel 1) (39).

Ada dua tipe APRT, yaitu "orthodromik" dan "antidromik" :

- "Antidromik" APRT merupakan bentuk APRT yang jarang ditemui dengan konduksi "antegrade" (aktivasi ventrikel) melewati jalur konduksi tambahan dan konduksi "retrograde" (aktivasi atrium) melalui jalur konduksi nodus AV. Hal ini akan memberikan gambaran EKG dengan kompleks QRS lebar, sehingga tidak akan dibahas lebih lanjut.
- "Orthodromik" APRT merupakan bentuk APRT yang paling sering ditemui, terutama mengenai penderita muda. Selama timbulnya takikardia, konduksi "antegrade" terjadi melewati jalur normal yaitu nodus AV dan konduksi "retrograde" melewati jalur konduksi tambahan yang biasanya jalur cepat. Hal ini akan memberikan gambaran EKG dengan kompleks QRS sempit dengan gelombang delta yang tidak tampak (selama timbulnya takikardia) dan munculnya gelombang P setelah kompleks QRS pada segmen ST atau pada gelombang T. Frekuensi jantung biasanya lebih cepat dari AVNRT, yaitu berkisar 170 sampai 250 X/ menit. Timbulnya blok AV selama takikardia dapat menyingkirkan kemungkinan keterlibatan jalur konduksi tambahan (20).

II.3.5.2.3. "Sinus Nodal Reentry Tachycardia" (SNRT)

SNRT merupakan TSV yang relatif jarang ditemukan, frekuensinya hanya meliputi 5% dari seluruh TSV (20). Sebagian besar mengenai orang tua dengan penyakit jantung organik, jarang terjadi pada orang normal (39). Frekuensi jantung biasanya 130-140 X/ menit dengan range dari 100-200 X/ menit (20,39).

SNRT timbul karena adanya "reentry" nodus sinus, yang terjadi bila impuls atrial dini terhambat secara transien pada ujung nodus sinus dan kemudian mencari jalan lain. Jika konduksi cukup lambat dan nodus sinus telah mengalami "recover", impuls dapat keluar dari nodus sinus melewati titik pada ujung hambatan ke atrium dan kembali ke nodus sinus. Jika konduksi melewati jalur ini berulang dengan terjadinya "reentry" dan eksitasi nodus sinus, maka terjadilah SNRT yang biasanya berlangsung singkat (berkisar 10-20 denyutan tiap episode takikardia) (20).

Terjadinya depolarisasi atrium relatif normal sehingga gelombang P sama dengan gelombang P sinus. Biasanya interval P-R akan memanjang dengan kompleks QRS normal (20). Karena nodus AV dan ventrikel tidak terlibat dalam sirkuit "reentry", maka blok AV tidak dapat mengakhiri berlangsungnya SNRT (39).

II.3.5.2.4. Takikardia Atrial

Takikardia Atrial relatif jarang ditemukan. Mekanisme yang mendasari meliputi "reentry", otomatisitas dan "triggered activity" (3). Takikardia atrial paroksismal (TAP) merupakan bentuk umum dari takikardia atrial dengan mekanisme yang mendasari adalah "reentry" meliputi 80% dan "triggered activity" meliputi 20% kasus. Pada takikardia atrial persisten mekanisme yang mendasari adalah otomatisitas (40). Sebagaimana SNRT, pada takikardia atrial, nodus AV dan ventrikel tidak terlibat dalam sirkuit "reentry" (39).

Selama takikardia gelombang P mendahului kompleks QRS dengan morfologi berbeda dari gelombang P sinus, dapat tegak, terbalik, bifasik atau isoelektrik. Polaritas gelombang P, interval P-R dan hubungan P dengan QRS tergantung dari asal impuls di atrium, kecepatan pembentukan impuls dan kecepatan konduksi nodus AV (20,40). Timbulnya takikardia atrial biasanya dimulai dengan percepatan progresif kompleks atrial prematur selama empat atau lima denyutan pertama sebelum stabil pada frekuensi jantung tertentu (20).

Takikardia atrial paroksismal sering terjadi pada orang sehat tanpa kelainan jantung. Keadaan patologis yang sering dikaitkan dengan TAP adalah penyakit jantung koroner, hipertensi, rematik, penyakit jantung tiroid, cor pulmonale akut atau kronik, intoksikasi digitalis dan kardiomiopati, jarang pada prolaps katub mitral, perikarditis dan penyakit

jantung kongenital. Timbulnya TAP dapat dicetuskan oleh stres fisik maupun psikis, alkohol, kafein dan rokok (20).

Keadaan yang dapat mencetuskan takikardia atrial persisten adalah infark miokard akut, intoksikasi digitalis, penyakit paru kronik khususnya dengan infeksi akut, alkohol, amfetamin, gangguan metabolik (hipokalemia, hipoksia, katekolamin) (39). Adanya takikardia persisten ini dapat mengakibatkan "takikardia induced dilated cardiomyopathy" (40).

II.3.6. PENATALAKSANAAN TAKIKARDIA SUPRA VENTRIKULER

Pertama kali harus dilakukan penilaian terhadap jalan nafas, kemampuan pernafasan dan status hemodinamik penderita. Apabila jalan nafas baik, berikan oksigen, kemudian dipasang infus jaga dan alat-alat untuk monitor tekanan darah dan penunjang lainnya. Periksa tanda-tanda vital kemudian lakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik (7).

Kedaruratan medik dan pilihan terapi mutlak ditentukan oleh status hemodinamik penderita. Pada keadaan penderita tidak stabil, misalnya TSV mengakibatkan syok, edema paru atau angina maka kardioversi elektrik adalah merupakan terapi pilihan. Biasanya hanya dengan energi 50 Joule atau kurang, telah dapat mengkonversi TSV ke irama sinus (3,7,18). Sebaliknya penderita TSV dengan hemodinamik stabil dapat dilakukan penelusuran diagnostik lebih jauh, terutama mencari adanya penyakit jantung atau keadaan patologis lain yang mendasari, sambil dilakukannya kardioversi farmakologik, sehingga penatalaksanaan akut penderita bukan sekedar melakukan kardioversi tapi juga mengkoreksi keadaan patologis yang mendasari sehingga diharapkan dapat mencegah rekurensi seketika dari TSV (3). Di bawah ini akan dibahas pengelolaan akut dan kronik TSV dengan obat-obatan yang umum dipakai.

II.3.6.1. PENGELOLAAN AKUT

II.3.6.1.1. Manuver Vagal

Manuver yang meningkatkan tonus vagus akan mengakibatkan menurunnya konduksi dan memperpanjang periode refrakter pada nodus AV. Manuver ini biasanya dilakukan sebelum kardioversi farmakologik, karena sering aritmia dapat diakhiri hanya dengan manuver ini (18). Beberapa macam manuver vagal yaitu :

- ♦ Manuver Valsava, yaitu tindakan ekspirasi melawan glotis yang tertutup. Manuver ini efektif mengakhiri AVNRT pada 50% kasus (5).
- ♦ Manuver Muller, yaitu tindakan inspirasi mendadak melawan glotis yang tertutup (5).
- ♦ Pemijatan sinus karotikus, yaitu penderita ditempatkan pada posisi supinasi dengan kepala sedikit hiperekstensi dan berpaling ke arah yang berlawanan dengan tempat pemijatan. Lokasi sinus karotikus kanan adalah pada daerah angulus mandibula kanan. Dengan menggunakan jari pertama dan kedua berikanlah pemijatan sirkuler selama 2-6 detik (5), atau 10 detik (18). Jika gagal dapat dicoba pemijatan sinus karotikus kiri. Pemijatan sinus karotikus tidak dianjurkan pada orang tua atau pada penderita dengan penyakit arteri karotikus (5,18).
- ♦ Mencelupkan muka ke air dingin selama 6-7 detik, manuver ini khususnya efektif pada anak-anak (18).
- ♦ Pemijatan bola mata juga mempunyai efek stimulasi vagal, tetapi tidak dianjurkan karena dapat menyebabkan kerusakan retina (5).

Pada AVNRT dan AVRT manuver vagal merupakan terapi pilihan pertama sebelum dilakukan terapi farmakologik. Pada SNRT pemijatan sinus karotikus akan memperlambat dan kemudian mengakhiri aritmia, sedangkan manuver vagal yang lainnya tidak efektif. Pada atrial takikardia, manuver vagal biasanya tidak efektif (39).

II.3.6.1.2. Adenosin

Adenosin merupakan anti aritmia dengan kerja sangat pendek yaitu kurang dari 10 detik. Dengan dosis 12 mg, adenosin efektif untuk terapi AVNRT dan AVRT pada lebih dari 90% kasus (6). Kerja obat ini adalah menghambat otomatisitas nodus sinus, memperlambat konduksi nodus AV dan memperpanjang periode refrakter, sedangkan efek adenosin terhadap pergerakan ion melewati membran sel masih dalam penelitian (6).

Dosis awal adalah 6 mg bolus IV cepat, bila dalam 2 menit tidak didapatkan efek maka dosis kedua 12 mg dapat diberikan. Tidak ada bukti bahwa bahwa pengulangan dosis lagi atau pemberian dosis lebih dari 20 mg akan memberikan manfaat (18). Efek samping yang sering ditemukan adalah rasa panas, nyeri dada, sesak, mual, muntah yang ringan dan bersifat sementara (5).

Adenosin hanya mempunyai efek antiaritmia yang singkat, maka lebih dari 25% penderita TSV akan mengalami rekurensi. Keunggulan adenosin adalah karena mempunyai kemampuan mengkonversi TSV menjadi irama sinus dalam waktu singkat, berkisar 30 detik dan tidak ada efek hipotensi ataupun depresi miokardium (6,8). Adenosin juga efektif dan aman diberikan pada penderita dengan hipotensi dan gagal jantung, sehingga obat ini dapat menggantikan peran kardioversi elektrik pada sebagian kasus (5). Adenosin bukan merupakan obat pilihan pada kasus SNRT dan atrial takikardia (39).

II.3.6.1.3. Penyekat Saluran Kalsium

Verapamil dan diltiazem merupakan golongan obat penyekat saluran kalsium yang terbukti efektif dalam mengkonversi TSV "reentrant" menjadi irama sinus. Diltiazem mampu mengkonversi AVNRT menjadi irama sinus pada lebih dari 75 % kasus (18), sedangkan verapamil pada lebih dari 90% kasus, sehingga verapamil lebih merupakan pilihan untuk mengakhiri TSV (5,18). Waktu konversi yang diperlukan berkisar dari beberapa menit sampai jam (9,10). Kerja obat ini adalah menekan aktivitas nodus sinus dan konduksi nodus AV, vasodilatasi perifer dan menurunkan kebutuhan oksigen miokardium (23).

Dosis yang biasa digunakan untuk verapamil adalah 0,075 – 0,15 mg/ kg (3 – 10 mg) intravena dalam waktu 2-3 menit sedangkan untuk diltiazem adalah 0,25 mg/ kg (20 mg) intravena dalam waktu lebih 2 menit, dosis ulangan sebesar 0,35 mg/ kg dapat diberikan setelah 30 menit bila tidak terjadi konversi ke irama sinus (5,18). Efek samping penggunaan verapamil peroral adalah nyeri epigastrium, mual, dada terasa sesak, konstipasi ringan dan malaise (41)

Indikasi kontra pemakaian verapamil adalah hipotensi, sindroma WPW, infark miokard akut, gagal jantung, disfungsi ventrikel kiri dengan fraksi ejeksi kurang dari 40%, penyakit nodus sinus atau AV, takikardia dengan kompleks QRS lebar dan toksisitas digitalis (5).

Keunggulan verapamil dibandingkan adenosin adalah pada masa kerjanya yang panjang, sehingga dapat mencegah rekurensi seketika dari TSV seperti yang dijumpai pada adenosin (42).

Farmakokinetik verapamil

Verapamil peroral diabsorbsi hampir sempurna, dengan kadar puncak dalam darah tercapai satu jam pertama setelah dosis oral (13). Schomerus et al. mendapatkan setelah pemberian verapamil peroral 80 mg kadar puncak verapamil dalam darah tercapai dalam 30-45 menit setelah pemberian (12). Waktu paruh verapamil adalah 6 jam dengan variasi antara 2,7 - 7 jam. Pada penggunaan jangka panjang waktu paruh berkisar 6-7 jam. Meskipun absorpsinya tinggi, tetapi ketersediaan hayatinya rendah karena "first pass hepatic metabolisme", yaitu 10-15% pada penggunaan akut dan 30-35% pada penggunaan kronik (13).

Kadar dalam plasma ini berhubungan dengan efikasi verapamil. Kadar terapeutik plasma verapamil mempunyai variasi yang lebar antar subyek, yaitu berkisar 80-400 ng/ml (13).

Verapamil mempunyai distribusi yang luas dalam jaringan tubuh, dengan kadar lebih tinggi pada jaringan hati yang merupakan organ penting untuk biotransformasi verapamil. Dalam darah verapamil terikat kuat (84-93%) pada protein plasma. Ikatan ini terutama adalah dengan albumin dan "alfa-1-acid glikoprotein". Metabolit verapamil hasil dimetilasi hepar mempunyai aktivitas sama dengan obat aslinya, tetapi cepat mengalami konjugasi dan ekskresi sehingga kontribusi aktivitas farmakologiknya minimal (13).

Verapamil akan mengalami ekskresi sebesar 70% sebagai metabolit konjugat di urin dalam waktu 5 hari, 15% akan diekskresi lewat feses dan kurang dari 5% diekskresi dalam bentuk asalnya lewat urin (13).

Faktor yang mempengaruhi farmakokinetik verapamil adalah variasi sirkadian, makanan, umur, obesitas dan adanya penyakit. Waktu paruh verapamil pada malam hari antara pukul 24.00 – 6.00 akan memanjang, hal ini dihubungkan dengan menurunnya aliran darah hepatal malam hari. Kecepatan absorpsi verapamil paling tinggi pada pagi hari dan menurun pada sore atau malam hari (13).

Farmakodinamik Verapamil

Mekanisme kerja verapamil adalah dengan memodulasi masuknya ion kalsium kedalam sel dengan cara menghambat saluran kalsium membran sel (12,13,16). Hal ini akan mengakibatkan menurunnya tahanan vaskuler perifer dengan efek antihipertensi ringan-sedang, dilatasi pembuluh darah koroner dan menurunnya kebutuhan oksigen miokardium. Hambatan masuknya kalsium kedalam miokardium ini juga mengakibatkan kontraktilitas jantung menurun (13,16).

Eksitasi nodus sinus dan nodus atrioventrikuler dipengaruhi masuknya ion kalsium lewat saluran lambat membran sel. Hambatan saluran kalsium oleh verapamil mempunyai efek kronotropik negatif. Efek verapamil terhadap konduksi jantung disebabkan blok "anterograde" dari impuls yang melewati nodus AV. Memanjangnya konduksi AV dan memanjangnya periode refrakter akan nampak pada EKG sebagai pemanjangan interval PR tanpa adanya perubahan pada kompleks QRS maupun interval QT (13,16).

Efek antiaritmia verapamil adalah terminasi AVNRT, memperlambat respon ventrikel pada flutter dan fibrilasi atrial (13). Efikasi verapamil parenteral adalah identik dengan verapamil peroral dalam terminasi TSV (12), sedangkan efek elektrofisiologik verapamil parenteral dan peroral adalah sama (10). Onset kerja verapamil peroral dalam mengontrol denyut jantung terjadi setelah 20 menit pemberian dan puncaknya tercapai dalam 2 jam (13). Wu D et al. mendapatkan efek elektrofisiologik verapamil mencapai puncaknya dalam jam 1-2 setelah pemberian peroral (12). Follath F et al. mendapatkan perbandingan verapamil peroral (80 – 120 mg) dengan verapamil parenteral (5 mg) dalam menurunkan frekuensi jantung penderita fibrilasi atrial adalah sama, dengan reduksi frekuensi jantung lebih cepat berkisar 5 - 10 menit pada pemberian IV dibandingkan 100 menit pada peroral, meskipun demikian efek verapamil oral didapatkan lebih lama (hingga 6 jam) (13).

Hasil yang berbeda didapatkan oleh Hamer et al. verapamil peroral tidak efektif dalam terminasi TSV karena bioavailabilitasnya tidak dapat diperkirakan (43).

II.3.6.1.4. Propanolol

Propanolol merupakan obat pilihan pertama untuk memperlambat respon ventrikel pada kasus SNRT dan dapat dicobakan pada kasus takikardia atrial, mengingat takikardia atrial ini biasanya resisten dengan terapi farmakologik. Pada kasus AVNRT dan AVRT dapat digunakan sebagai obat alternatif untuk terminasi TSV atau memperlambat respon ventrikel bila gagal terjadi konversi ke irama sinus (39). Secara keseluruhan keberhasilan propanolol dalam mengkonversi TSV "reentrant" mencapai 50%, AVNRT sebesar 80% dan AVRT sebesar 15-20% (18). Propanolol diberikan IV dengan dosis 0,5 – 1 mg dalam waktu lebih 60 detik dan dapat diulang tiap 5 menit, dengan dosis total tidak melebihi 0,15 mg/kg (18,39). Biasanya dosis yang diperlukan berkisar 1 – 3 mg. Efek samping berupa bronkospasme dan gagal jantung kongestif (39).

II.3.6.1.5. Digitalis

Digitalis akan memperlambat konduksi AV dan mungkin dapat menterminasi AVNRT dan AVRT, sedangkan pada SNRT dan takikardia atrial obat ini mungkin dapat memperlambat respon ventrikel. Ada berbagai pendapat antara digitalis atau propanolol yang sebaiknya digunakan sebagai terapi alternatif bila adenosin dan verapamil gagal. Sebaiknya pemilihan alternatif obat ini disesuaikan dengan keadaan penderita (39). Digoksin diberikan IV dengan dosis 0,5 mg dengan pengulangan dosis sebesar 0,25 mg dalam 30-60 menit sampai tercapainya reaspon terapi atau dosis total telah tercapai, yaitu sebesar 0,02 mg/kg (18).

II.3.6.1.6. Pacu Jantung

Apabila semua manuver atau tindakan pengobatan gagal, dilakukan kateter ablasi pada fokus ektopik dan penderita dipasang pacu atrium atau ventrikel (39).

II.3.6.2. PENGELOLAAN KRONIK

Setelah episode akut TSV teratasi, perlu dipertimbangkan apakah penderita perlu atau tidak mendapat pengobatan supresi jangka panjang. Apabila episode serangan TSV jarang, dapat ditoleransi dan mudah diterminasi, maka pengobatan jangka panjang tidak

diperlukan. Apabila episode serangan TSV sering, sehingga mengganggu aktivitas hidup sehari-hari maka tindakan pengobatan jangka panjang diperlukan (39). Obat-obat berikut dapat digunakan untuk tujuan ini :

♦ Digoksin

Obat ini berguna terutama pada penderita dengan disfungsi ventrikel kiri dan penderita dengan tekanan sistolik istirahat < 110 mmHg, dimana verapamil, diltiazem dan penyekat beta akan menyebabkan hipotensi atau bradikardia. Obat ini praktis dengan dosis sekali sehari 1 tablet. Digoksin tidak boleh digunakan pada penderita sindroma WPW.

♦ Penyekat Beta

Sebaiknya dipilih preparat yang sekali sehari, atenolol 25-50 mg, metoprolol 50 mg. Apabila dengan obat ini TSV kambuh, **verapamil 120 mg peroral biasanya akan menterminasi TSV dalam 1 jam** dan ini akan menghindari perlunya perawatan di unit gawat darurat. Pada kasus yang gagal dengan salah satu dari kedua obat diatas, mungkin diperlukan pengobatan kombinasi antara digoksin dengan penyekat beta dosis sekali sehari.

♦ Antagonis Kalsium

Verapamil dosis 80-120 mg 3 kali sehari, isoptin SR 120-180 mg sekali sehari atau diltiazem SR 180-240 mg sekali sehari akan mengurangi frekuensi dan lamanya serangan TSV.

♦ Amiodaron

Amiodaron dosis kecil dapat digunakan pada kasus yang refrakter sebelum terapi ablasi pada kasus AVRT (5).

II.4. MANFAAT MAGNESIUM PADA ARITMIA JANTUNG

Magnesium pertama kali digunakan sebagai antiaritmia pada tahun 1935, ketika Zwillinger menggunakannya untuk mengkonversi fibrilasi ventrikel menjadi irama sinus normal (44). Manfaat pemberian Magnesium intravena terhadap aritmia dengan konsekuensi meningkatnya kadar Magnesium serum diatas batas normal, menunjukkan bahwa Magnesium mempunyai efek farmakologik lebih dari sekedar efek fisiologik (43). Meskipun Magnesium telah lama dikenal untuk pengobatan aritmia jantung, khususnya

TSV, tetapi penggunaannya masih sangat terbatas karena penelitian prospektif yang sistematis masih sangat kurang dengan variabilitas dosis, cara pemberian dan hasil terapi (9) dan mungkin karena obat ini secara komersial kurang menguntungkan karena merupakan obat kuno dan harganya murah.

Dosis yang digunakan untuk terminasi TSV adalah 2 gram bolus IV (4 cc 50% $MgSO_4$) dalam waktu lebih dari 5 detik dan dapat diulang dengan dosis yang sama setelah 10 menit, dengan keberhasilan mencapai 70%. Waktu konversi ke irama sinus yang diperlukan berkisar 20-40 detik dengan efek samping yang ditemukan serupa dengan pemberian adenosin dan berlangsung dalam waktu singkat (15)

Farmakodinamik Magnesium:

Dasawarsa terakhir ini Magnesium kembali banyak diteliti, khususnya pada pengobatan infark miokard akut (IMA). "Second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial" yang melibatkan 2316 penderita IMA membuktikan bahwa pemberian infus Magnesium pada penderita IMA akan menurunkan mortalitas penderita dan memperbaiki fungsi ventrikel kiri (45). Pemberian infus Magnesium pada penderita IMA selain mencegah timbulnya aritmia pasca infark, ternyata juga efektif untuk mengendalikan irama ektopik ventrikuler, takikardia ventrikel dan fibrilasi ventrikel, khususnya "torsade de pointes" (21,46).

Mekanisme magnesium dalam mereduksi aritmia masih belum jelas. Beberapa efek fisiologis yang diduga berperan adalah :

- ♦ Magnesium adalah merupakan antagonis kalsium fisiologis yang mencegah masuknya ion Ca^{++} ke dalam sel. Konsekuensi dari hal ini adalah periode refrakter absolut akan memanjang dan frekuensi jantung akan menurun. Akibat lainnya adalah terjadinya vasodilatasi koroner sehingga menyebabkan aliran darah koroner meningkat dan hal ini akan memperbaiki metabolisme jantung (14,21,42,44).
- ♦ Meningkatnya kadar Magnesium serum juga akan mengakibatkan potensial transmembran istirahat makin turun sehingga amplitudo potensial transmembran istirahat dengan ambang eksitasi makin besar, secara teoritis hal ini akan menghambat timbulnya depolarisasi spontan (23)

- ♦ Magnesium merupakan kofaktor enzim Na^+K^+ ATP-ase dan Ca^{++} ATP-ase. Kedua enzim ini berperan dalam menjaga stabilitas membran sel jantung (21, 25, 28, 42, 44, 45).
- ♦ Magnesium menurunkan sekresi katekolamin dan memperbaiki metabolisme otot jantung (34, 44, 45).

Efek terapi magnesium lainnya adalah anti agregasi trombosit dan proteksi jantung terhadap "free radical-induced injury" (42, 44, 45).

Farmakokinetik Magnesium :

Setelah pemberian bolus intravena kadar Magnesium mencapai puncak dalam waktu 3-6 menit setelah pemberian (46). Dalam waktu 24 jam setelah terapi, lebih dari 80% Magnesium akan diekskresi lewat urin. Menurunnya ekskresi Magnesium akan terjadi pada penderita gangguan fungsi ginjal dan pada keadaan defisiensi Magnesium (44).

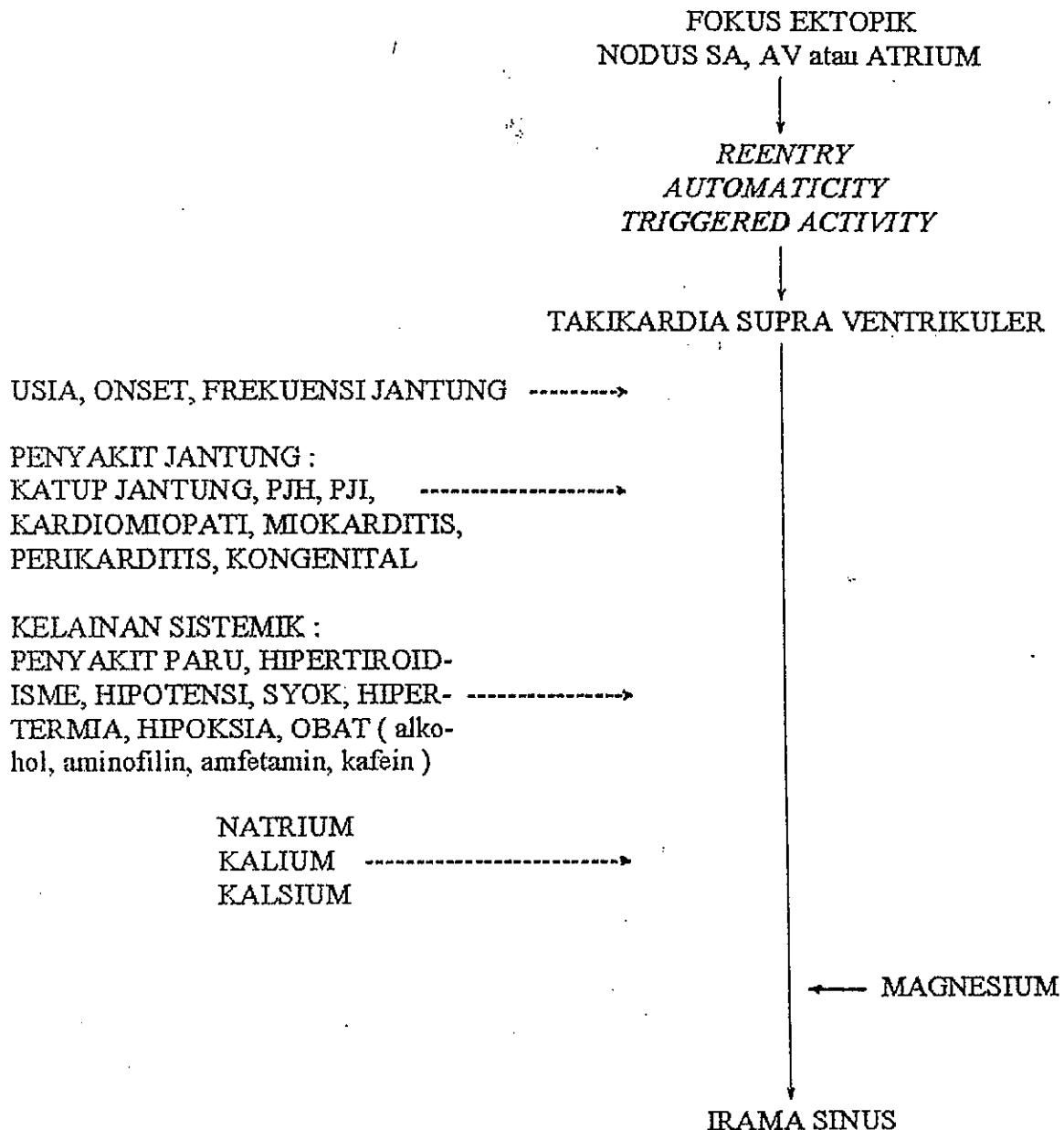
Diet orang dewasa normal setiap harinya mengandung 300 mg Magnesium. Pada keadaan normal Magnesium akan diekskresikan terutama lewat feses sebesar 200 mg dan lewat urin sebesar 100 mg (47). Total cadangan Magnesium tubuh pada orang dewasa sehat dengan berat badan sekitar 70 kg adalah sebesar 24 gram (25). Distribusi Magnesium terbesar adalah dalam tulang mencapai 2/3 dari total cadangan Magnesium tubuh, sedangkan kurang dari 1/3 terdistribusi dalam sel dan merupakan kation utama kedua setelah Kalium. Karena darah hanya mengandung kurang dari 1% dari total cadangan Magnesium maka serum Magnesium sebenarnya kurang menggambarkan cadangan Magnesium tubuh yang sebenarnya (25).

II.5. KERANGKA TEORI PENELITIAN

Berdasarkan efek fisiologis Mg^{++} tersebut, maka secara teoritis pemberian Mg^{++} parenteral akan memperpanjang periode refrakter absolut, mencegah depolarisasi spontan, menjaga stabilitas membran sel, menurunkan sekresi katekolamin dan memperbaiki metabolisme sel jantung sehingga akan memacu konversi TSV ke irama sinus.

Secara teoritis usia, onset TSV dan frekuensi jantung sebelum terapi akan mempengaruhi keberhasilan terapi TSV, disamping adanya faktor-faktor lain yaitu ion-ion yang berperan dalam elektrogenesis jantung, penyakit jantung yang mendasari, maupun pencetus dari timbulnya TSV.

Gambar 3. Bagan Kerangka Teori



Keterangan :

-----> Menghambat
-----> Memacu

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

III.1. RANCANGAN PENELITIAN

Penelitian ini merupakan uji klinik "Randomised Controlled Trial" dengan cara randomisasi blok 10 angka.

III.2. VARIABEL PENELITIAN

Dalam penelitian ini ada 2 variabel yang akan diteliti hubungannya

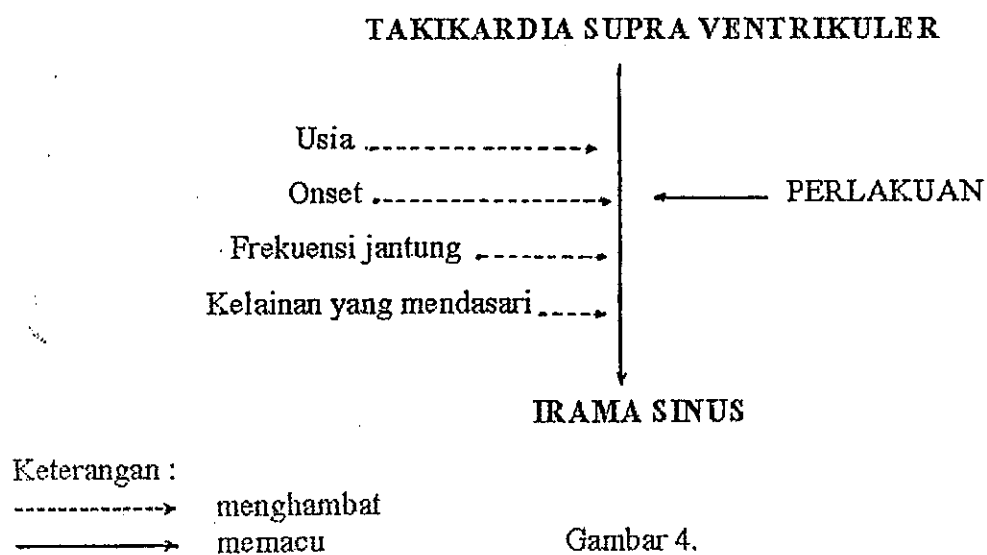
III.2.1. VARIABEL BEBAS

Variabel bebas terdiri atas variabel perlakuan (pemberian $MgSO_4$ parenteral), usia, onset, frekuensi jantung sebelum terapi, kelainan yang mendasari. Variabel-variabel yang mempengaruhi elektrogenesis jantung (kadar Na, K, Ca dan Mg) yang baru diketahui setelah perlakuan dibahas oleh peneliti lain.

III.2.2. VARIABEL TERGANTUNG

Variabel tergantung adalah frekuensi jantung (konversi dari TSV ke irama sinus).

III.3. KERANGKA KONSEP PENELITIAN



Gambar 4.

III.4. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN

Penelitian dilakukan di bangsal rawat inap, Unit Penyakit Jantung dan ICCU Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr. Kariadi Semarang, dimulai 3 Januari 1999 sampai 31 Maret 2000.

III.5. POPULASI PENELITIAN

Penderita TSV yang dirawat di bangsal rawat inap, Unit Penyakit Jantung dan ICCU Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr. Kariadi Semarang.

III.6. BESAR SAMPEL PENELITIAN

Besarnya sampel penelitian dihitung berdasarkan rumus untuk hasil tunggal bersifat dikotom. Besar sampel untuk masing-masing kelompok adalah :

$$N = \frac{p_1 \times (100 - p_1) + p_2 \times (100 - p_2)}{(p_2 - p_1)^2} \times f(\alpha, \beta)$$

Keterangan :

N = besar sampel

p₁ = keberhasilan terapi yang diharapkan dari kelompok verapamil, ditetapkan 50%

p₂ = keberhasilan terapi dari kelompok MgSO₄, ditetapkan 80%

α = 0,05 β = 0,1 f(α, β) sesuai tabel = 10,5

$$N = \frac{50 \times (100 - 50) + 80 \times (100 - 80)}{(80 - 50)^2} \times 10,5 = 47,8$$

Jadi diperlukan 48 penderita TSV untuk masing-masing kelompok terapi

III.7. KRITERIA SAMPEL PENELITIAN

III.7.1. KRITERIA INKLUSI

- ♦ Secara EKG didapatkan takikardia kompleks QRS sempit ($QRS < 0,12$ detik), reguler dengan frekuensi jantung 150 detak / menit atau lebih, gelombang P “retrograde” atau tidak tampak karena terbenam dalam kompleks QRS, atau tertinggal dibelakang kompleks QRS (18,37,38).
- ♦ Gagal konversi ke irama sinus dengan manuver vagal
- ♦ Berusia 14 tahun keatas
- ♦ Bersedia ikut dalam penelitian.

III.7.2. KRITERIA EKSKLUSI

- ♦ Tensi sistolik < 90 mmHg
- ♦ Suhu tubuh $39^{\circ}C$ atau lebih (suhu rektal)
- ♦ Dehidrasi sedang – berat
- ♦ Gagal jantung NYHA III-IV
- ♦ Tirotoksikosis
- ♦ Riwayat gagal ginjal kronis atau kreatinin serum > 3 mmol/l.

III.8. PERLAKUAN

Semua penderita yang memenuhi kriteria penelitian kemudian dibagi menjadi 2 kelompok secara acak sistematis menggunakan randomisasi blok 10 angka.

III.8.1. KELOMPOK PERLAKUAN

Partisipan diberikan bolus $MgSO_4$ 3 gram ($MgSO_4$ 40% sebanyak 7,5 cc) dalam waktu 5 menit, dilanjutkan 6 gram dalam waktu 24 jam berikutnya secara intravena. Dosis ini merupakan 2/3 dari dosis optimal $MgSO_4$ yang dianjurkan dipakai untuk penderita infark miokard akut, yaitu sebesar 13,5 gram / 24 jam (45). Dicatat waktu yang diperlukan dari masuknya obat sampai terjadi konversi ke irama sinus. Bila dalam waktu 120 menit tidak terjadi konversi ke irama sinus, penderita diberikan pengobatan kombinasi dengan protokol verapamil.

III.8.2. KELOMPOK KONTROL

Partisipan diberikan verapamil 80 mg peroral, dilanjutkan dengan 40 mg setiap 8 jam, dimulai 4 jam setelah dosis awal. Dosis yang dipakai ini sesuai dengan yang digunakan Klein et al (10) dan Mauritsen et al (50). Dicatat waktu yang diperlukan dari masuknya obat sampai terjadinya konversi ke irama sinus. Bila dalam waktu 120 menit tidak terjadi konversi ke irama sinus maka pengobatan dengan verapamil dinyatakan gagal, penderita diberikan pengobatan kombinasi protokol MgSO₄.

III.9. BAHAN DAN ALAT

- ♦ Catatan medik penderita
- ♦ Stetoskop, tensimeter, termometer
- ♦ Monitor EKG dan elektrokardiogram
- ♦ Alat tulis, kwesener, jam.

III.10. DEFINISI OPERASIONAL

- ♦ Takikardia Supra Ventrikuler :
Secara elektrokardiografik frekuensi jantung 150 detak/ menit atau lebih, reguler, kompleks QRS < 0,12 detik, gelombang P “retrograde”, kadang tak tampak karena terbenam dalam kompleks QRS, atau terletak dibelakang kompleks QRS.
- ♦ Irama sinus :
Secara elektrokardiografik frekuensi jantung kurang dari 100 detak/ menit dengan gelombang P sinus.
- ♦ Irama Sinus Takikardia :
Secara elektrokardiografik frekuensi jantung antara 100-150 detak/ menit dengan gelombang P sinus.
- ♦ Waktu Konversi :
Dinyatakan dalam menit, dihitung sejak masuknya obat sampai terjadinya konversi ke irama sinus.
- ♦ Satuan Kadar Elektrolit : Dinyatakan dalam mmol/ l.

III.11. CARA PENGUMPULAN DATA

Data yang dikumpulkan berasal dari kwesener , tanda fisik, pemeriksaan laboratorik, perekaman EKG dan pencatatan waktu. Pengisian kwesener, tanda fisik dan pengambilan material untuk pemeriksaan laboratorik dilakukan saat penderita datang. Perekaman EKG dilakukan sesaat sebelum perlakuan dan pada saat gambaran EKG di layar monitor kembali ke irama sinus. Waktu konversi dihitung dari saat diberikan perlakuan sampai konversi ke irama sinus.

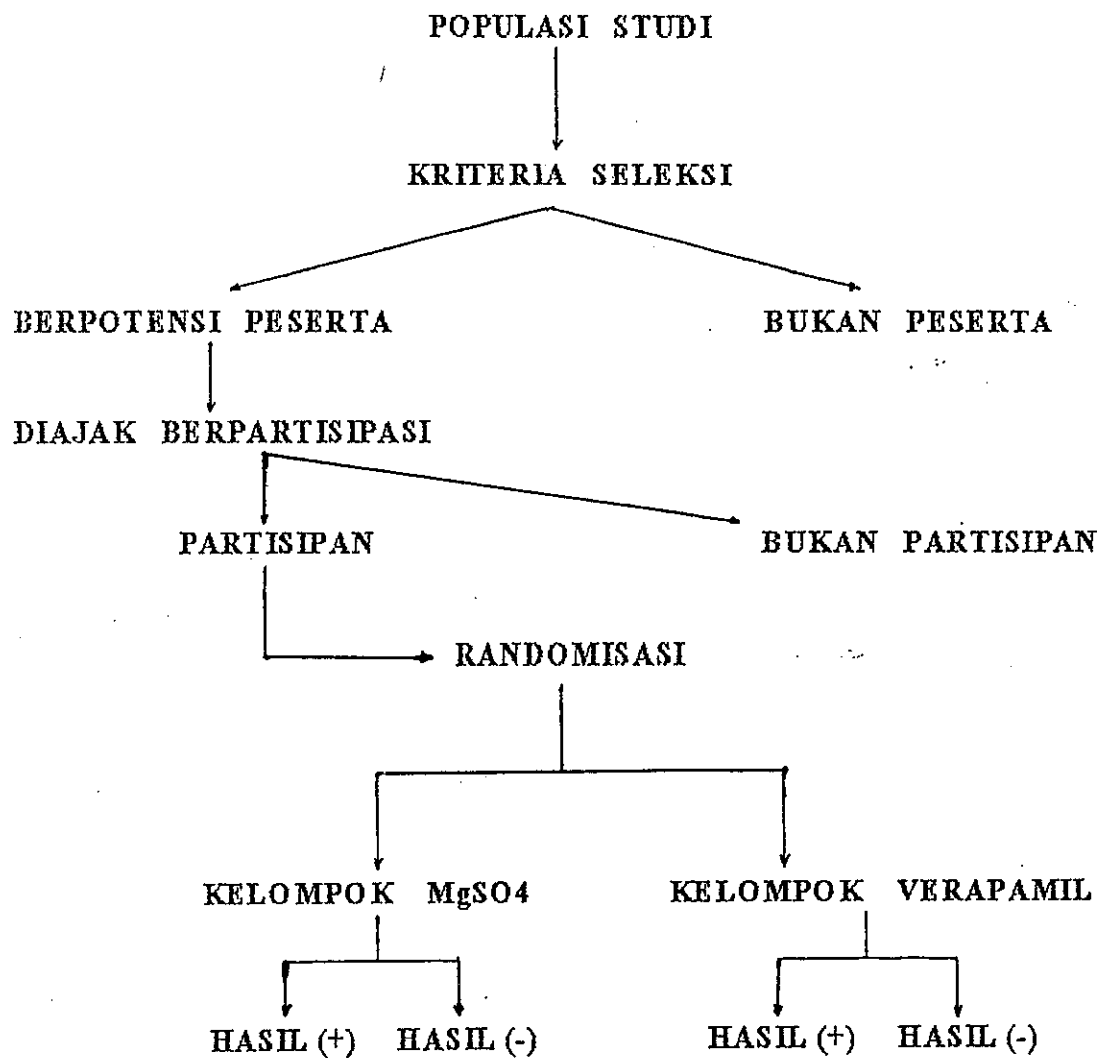
III.12. PENGAMATAN HASIL PENELITIAN

Pada penelitian ini dilakukan pengamatan terhadap efikasi verapamil peroral dan MgSO₄ parenteral dalam konversi TSV ke irama sinus dalam waktu 2 jam sejak masuknya obat. Selain itu dilakukan pula pengamatan terhadap frekuensi jantung dan tekanan darah pada kedua kelompok terapi setiap 15 menit, serta dicatat efek samping obat yang terjadi dalam kurun waktu tersebut.

III.13. ANALISIS DATA

Setelah data terkumpul dilakukan tabulasi dan dihitung rerata dan simpang baku. Dilakukan uji statistik untuk mengetahui apakah kelompok kontrol mempunyai validitas sebagai kelompok pembandingan. Uji beda variabel bebas berskala rasio antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol dilakukan dengan "Student's t test", sedangkan uji beda keberhasilan konversi ke irama sinus antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol dilakukan dengan "Fisher exact probability test". Pengaruh variabel bebas berskala interval terhadap keberhasilan konversi masing-masing kelompok terapi diuji dengan "Chi-Square test". Perbedaan dikategorikan bermakna bila $p < 0.05$. Pengolahan data menggunakan program komputer SPSS 75.

III.14. BAGAN CARA KERJA



Gambar 5. Bagan Cara Kerja

BAB IV

HASIL PENELITIAN

IV.1. KARAKTERISTIK PENDERITA

Karakteristik awal penderita dari kedua kelompok penelitian dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Karakteristik Awal Penderita TSV

Variabel	Verapamil N = 19	MgSO ₄ N = 19	Uji Statistik
Jenis kelamin :			
Laki-laki	8 (42%)	13 (68%)	p = 0,103**
Perempuan	11 (58%)	6 (32%)	
Umur (tahun) :			
Rerata ± SD	50,53 ± 17,23	52,16 ± 13,76	p = 0,765*
Lama TSV (jam)			
Rerata ± SD	30,39 ± 40,97	31,39 ± 39,34	p = 0,906*
Frekuensi jantung (x/mnt)			
Rerata ± SD	172,32 ± 5,94	182,32 ± 22,56	p = 0,123*
Tensi (mmHg)			
Sistol : rerata ± SD	123,79 ± 17,65	130,00 ± 21,04	p = 0,331*
Diastol : rerata ± SD	84,74 ± 13,94	85,16 ± 13,00	p = 0,868*
Penyakit Dasar :			
Tidak ada	4	4	
PPOM	5	2	
PJI	1	4	
Kelainan katub	2	1	
CHF NYHA I-II	1	2	
Hipertensi	0	1	
DM-2	1	0	
PJI & kelainan katub	0	2	
PJI & DM-2	0	1	
PJI & PPOM	2	1	
Hipertensi & DM-2	2	0	
CHF NYHA I-II & DM-2	1	1	

Keterangan : * *Student t test*

** *Fischer exact probability test*

Penelitian yang berlangsung selama 15 bulan, yaitu periode Januari 1999 hingga Maret 2000 mendapatkan 44 kasus TSV yang menetap meski telah dilakukan manuver vagal. Dari jumlah tersebut terdapat 38 kasus yang memenuhi kriteria inklusi, sedangkan 6 lainnya tidak memenuhi persyaratan penelitian dengan perincian 2 penderita tirotoksikosis, 2 penderita gagal jantung kongestif NYHA III-IV, 1 penderita febris disertai dehidrasi sedang dan 1 penderita gagal ginjal kronik.

Pada tabel 2 tampak bahwa 38 penderita TSV terdiri dari 21 orang (55%) laki-laki dan 17 orang (45%) perempuan dengan rasio laki-laki dibanding perempuan adalah 1.2 : 1. Responden secara acak sistematis dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok verapamil terdiri dari 19 penderita (8 laki-laki dan 11 perempuan) dan kelompok MgSO₄ terdiri dari 19 penderita (13 laki-laki dan 6 perempuan). Secara statistik tidak didapatkan perbedaan bermakna diantara jenis kelamin pada kedua kelompok ($p=0.103$).

Karakteristik umur, lama TSV, frekuensi jantung dan tensi tampaknya lebih tinggi pada kelompok MgSO₄ dibandingkan kelompok verapamil, tetapi diantara kedua kelompok juga tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p > 0.05$). Apabila dilihat penyakit yang mendasari, tampak bahwa masing-masing 4 penderita dari kedua kelompok tidak ditemukan adanya penyakit yang mendasari, sedangkan 15 penderita lainnya dari kedua kelompok disertai penyakit dasar.

Dilihat dari karakteristik awal penderita TSV kedua kelompok, ternyata tidak didapatkan adanya perbedaan bermakna, sehingga kedua kelompok layak dibandingkan.

IV.2. RESPON KLINIK TERAPI

Efikasi kedua kelompok terapi dalam konversi ke irama sinus dapat dilihat pada tabel 4 dibawah ini :

Tabel 3. Respon Klinik Konversi ke Irama Sinus

Variabel	Terapi		Uji Statistik
	Verapamil (n = 19)	MgSO4 (n = 19)	
Hasil Terapi			
Berhasil	9 (47%)	11 (58%)	p = 0,507 *
Gagal	10 (53%)	8 (42%)	
Total	19 (100%)	19 (100%)	
Waktu konversi (mnt)			
Rerata \pm SD	61,44 \pm 27,34	39,90 \pm 41,73	p = 0,210 **
Kisaran	30 – 120	4 – 120	

Keterangan : * *Fisher exact probability test*

** *Student t test*

Pada tabel 3. dapat dilihat bahwa pada menit ke 120 diantara kedua kelompok terapi tidak didapatkan perbedaan bermakna kemampuan konversi ke irama sinus (p = 0,507), demikian pula waktu rerata konversi ke irama sinus pada kedua kelompok terapi tidak didapatkan perbedaan bermakna (p = 0,210).

Pada tabel 4. Tampak bahwa kegagalan konversi ke irama sinus pada kelompok Verapamil didapatkan meningkat pada kelompok umur > 60 tahun, sedangkan keberhasilan konversi didapatkan paling tinggi pada kelompok umur 40-60 tahun baik pada kelompok terapi MgSO4 maupun Verapamil. Meskipun demikian pengaruh umur terhadap hasil terapi secara statistik tidak bermakna, baik pada kelompok terapi MgSO4 (p = 0,413), maupun Verapamil (p = 0,723). Keberhasilan konversi ke irama sinus antara kedua kelompok terapi juga tidak bermakna bila dilihat dari berbagai kelompok umur.

Tabel 4. Pengaruh Umur terhadap Hasil Terapi

Terapi	Umur			Uji Statistik*
	< 40 th	40-60 th	> 60 th	
Verapamil				
Berhasil	3 (50%)	3 (60%)	3 (37,5%)	p = 0,723
Gagal	3 (50%)	2 (40%)	5 (62,5%)	
Total	6 (100%)	5 (100%)	8 (100%)	
MgSO4				
Berhasil	2 (40%)	6 (75%)	3 (50%)	p = 0,413
Gagal	3 (60%)	2 (25%)	3 (50%)	
Total	5 (100%)	8 (100%)	6 (100%)	
Uji Statistik **	p = 0,740	p = 0,569	p = 0,640	

* *Chi-Square test*** *Fisher exact probability test*

Tabel 5. Pengaruh Onset terhadap Hasil Terapi

Terapi	Onset			Uji Statistik *
	< 24 jam	24-48 jam	> 48jam	
Verapamil				
Berhasil	5 (55,6%)	4 (50%)	-	p = 0,356
Gagal	4 (44,4%)	4 (50%)	2 (100%)	
Total	9 (100%)	8 (100%)	2 (100%)	
MgSO4				
Berhasil	7 (70%)	3 (50%)	1 (33,3%)	p = 0,476
Gagal	3 (30%)	3 (50%)	2 (66,7%)	
Total	10 (100%)	6 (100%)	3 (100%)	
Uji Statistik **	p = 0,514	p = 1,000	p = 0,276	

* *Chi-Square test*** *Fisher exact probability test*

Dari tabel 5 tampak bahwa keberhasilan konversi ke irama sinus didapatkan paling tinggi pada TSV dengan onset < 24 jam (kelompok MgSO₄ 70%, kelompok verapamil 55,6%) dan paling rendah didapatkan pada TSV dengan onset > 48 jam (kelompok MgSO₄ 33,3%, kelompok Verapamil 0%). Meskipun demikian pengaruh onset TSV terhadap keberhasilan konversi didapatkan tidak bermakna , baik pada kelompok terapi Verapamil ($p = 0,356$) maupun MgSO₄ ($p = 0,476$).

Tabel 6. Pengaruh Frekuensi Jantung terhadap Hasil Terapi

Terapi	Frekuensi Jantung			Uji Statistik*
	< 160 x/mnt	160-200 x/mnt	> 200 x/mnt	
Verapamil				
Berhasil	1 (20%)	7 (53,8%)	1 (100%)	$p = 0,104$
Gagal	4 (80%)	6 (46,2%)	-	
Total	5 (100%)	13 (100%)	1 (100%)	
MgSO ₄				
Berhasil	3 (75%)	5 (45,5%)	3 (75%)	$p = 0,426$
Gagal	1 (25%)	6 (54,5%)	1 (25%)	
Total	4 (100%)	11 (100%)	4 (100%)	
Uji Statistik **	$p = 0,091$	$p = 0,682$	$p = 0,477$	

* *Chi square test*

** *Fisher exact probability test*

Pada tabel 6 tampak bahwa pada kelompok MgSO₄ konversi tertinggi (75%) didapatkan pada kelompok dengan frekuensi jantung < 160 x/mnt (3 dari 4 penderita) dan >200 x/mnt (3 dari 4 penderita) sedangkan pada kelompok Verapamil konversi tertinggi didapatkan pada kelompok dengan frekuensi jantung > 200 x/mnt (hanya ada 1 penderita pada kelompok ini). Secara statistik pengaruh umur terhadap hasil terapi didapatkan tidak bermakna, baik pada kelompok Verapamil ($p = 0,104$) maupun pada kelompok MgSO₄ ($p = 0,426$). Kemampuan konversi ke irama sinus antara kedua kelompok terapi juga tidak bermakna bila dilihat dari berbagai kelompok umur.

Tabel 7. Pengaruh Adanya Penyakit Dasar terhadap Hasil Terapi

Terapi	Penyakit Dasar		Uji Statistik*
	Ada	Tidak	
Verapamil			
Berhasil	3 (75%)	6 (40%)	p = 0,303
Gagal	1 (25%)	9 (60%)	
Total	4 (100%)	15 (100%)	
MgSO4			
Berhasil	3 (75%)	8 (53,3%)	p = 0,603
Gagal	1 (25%)	7 (46,7%)	
Total	4 (100%)	15 (100%)	
Uji Statistik *	p = 1,000	p = 0,464	

* Fisher exact probability test

Tabel 8. Pengaruh Jenis Penyakit Dasar terhadap Hasil Terapi

Terapi	Penyakit Dasar		Uji Statistik*
	PPOM	Tanpa PPOM	
Verapamil			
Berhasil	1 (14,3%)	5 (62,5%)	p = 0,06
Gagal	6 (85,7%)	3 (37,5%)	
Total	7 (100%)	8 (100%)	
MgSO4			
Berhasil	1 (33,3%)	7 (58,3%)	p = 0,596
Gagal	2 (66,7%)	5 (41,7%)	
Total	3 (100%)	12 (100%)	
Uji Statistik*	p = 0,56	p = 0,80	

* Fisher exact probability test

Pada tabel 7 tampak bahwa keberhasilan konversi pada penderita TSV tanpa penyakit dasar didapatkan sama pada kedua kelompok terapi yaitu 75%, lebih tinggi dibandingkan penderita TSV yang disertai penyakit dasar. Meskipun demikian perbedaan hasil terapi masing-masing kelompok terapi bila dibandingkan antara disertai penyakit dasar dengan tanpa penyakit dasar secara statistik didapatkan belum bermakna (kelompok Verapamil $p = 0,303$, kelompok $MgSO_4$ $p = 0,603$). Apabila dilihat dari jenis penyakit dasar (tabel 8), maka keberhasilan konversi pada penderita PPOM kelompok Verapamil hanya 14,3%, sedangkan kelompok $MgSO_4$ 33,3%, secara statistik diantara keduanya tidak berbeda bermakna ($p = 0,56$). Pada kelompok Verapamil perbedaan hasil terapi antara penderita PPOM dengan tanpa PPOM hampir mendekati bermakna ($p = 0,06$).

Tabel 9. Respon Klinik terhadap Frekuensi Jantung pada Kelompok Berhasil Konversi

Variabel	Verapamil (n = 9)	$MgSO_4$ (n = 11)	Uji Statistik* Nilai p
Frekuensi jantung (X/mnt)T.0 Rerata \pm SD	180,31 \pm 14,53	182,00 \pm 22,42	0,922
Frekuensi jantung T.15 Rerata \pm SD	159,11 \pm 17,67	126,27 \pm 45,40	0,046
Frekuensi jantung T.30 Rerata \pm SD	134,11 \pm 28,26	110,18 \pm 28,23	0,077
Frekuensi jantung T.60 Rerata \pm SD	104,22 \pm 21,42	99,64 \pm 22,38	0,648
Frekuensi jantung T.90 Rerata \pm SD	93,89 \pm 3,55	87,64 \pm 11,09	0,103
Frekuensi jantung T.120 Rerata \pm SD	90,22 \pm 5,04	85,82 \pm 10,25	0,230

* Student t test

Perbandingan frekuensi jantung dari kedua kelompok terapi yang berhasil konversi dapat dilihat pada tabel 9. Menit ke 15 setelah terapi tampak pada kelompok $MgSO_4$ frekuensi jantung lebih rendah secara bermakna dibandingkan kelompok verapamil ($p = 0,046$), sedangkan pada menit ke 30, 60, 90 dan 120 tidak didapatkan perbedaan bermakna diantara kedua kelompok ($p > 0,05$).

Tabel 10. Respon Klinik terhadap Tekanan Darah

Variabel	Verapamil n = 19	MgSO ₄ n = 19	Uji Statistik* Nilai p
Tensi rerata ± SD.T.0			
Sistol	123,79 ± 17,65	130,00 ± 21,04	0,331
Diastol	84,74 ± 13,94	85,16 ± 13,00	0,868
Tensi rerata ± SD.T.15			
Sistol	124,11 ± 18,07	133,73 ± 21,89	0,305
Diastol	83,33 ± 13,92	79,73 ± 13,24	0,561
Tensi rerata ± SD.T.30			
Sistol	125,11 ± 16,97	134,00 ± 21,32	0,324
Diastol	83,22 ± 15,81	78,36 ± 13,20	0,463
Tensi rerata ± SD.T.60			
Sistol	127,44 ± 15,21	135,18 ± 18,90	0,334
Diastol	81,11 ± 17,12	77,55 ± 12,56	0,598
Tensi rerata ± SD.T.90			
Sistol	128,33 ± 13,69	134,27 ± 18,35	0,432
Diastol	79,44 ± 10,74	79,45 ± 11,06	0,998
Tensi rerata ± SD.T.120			
Sistol	127,22 ± 13,94	133,91 ± 18,17	0,377
Diastol	80,10 ± 10,08	79,73 ± 11,03	0,958

* *Student t test*

Pada tabel 10 tampak bahwa tekanan darah baik sistol maupun diastol pada menit ke 15, 30, 60, 90 dan 120 pada kedua kelompok tidak didapatkan adanya perbedaan bermakna ($p > 0,05$).

IV.3. EFEK SAMPING OBAT

Tabel 11. Efek samping Verapamil dan MgSO₄

Verapamil n = 19		MgSO ₄ n = 19	
Efek samping	f	Efek samping	f
Tidak ada	13 (68%)	Tidak ada	7 (37%)
Sakit kepala	1 (5%)	Rasa panas (Rp)	11 (58%)
Pusing	4 (22%)	Rp, hipotensi, bradikardia	1 (5%)
Gagal jantung NYHA IV	1 (5%)		
TOTAL	19 (100%)	TOTAL	19 (100%)

Dari tabel 11 tampak bahwa pada kelompok MgSO₄ efek samping terbanyak ditemukan adalah rasa panas (63%) yang berlangsung singkat, sedangkan pada kelompok verapamil efek samping terbanyak adalah pusing (22%). Efek samping yang berat dijumpai pada kedua kelompok, yaitu gagal jantung NYHA IV (5%) pada kelompok verapamil dan hipotensi bradikardi (5%) pada kelompok MgSO₄.

BAB V

PEMBAHASAN

V.1. KARAKTERISTIK PENDERITA TSV

Selama periode 15 bulan (Januari 1999 sampai Maret 2000) didapatkan tiga puluh delapan penderita TSV yang diteliti terdiri dari 21 orang laki-laki (55%) dan 17 orang (45%) perempuan dengan rasio laki-laki dibanding perempuan adalah 1.2 : 1. Perbedaan jenis kelamin dari kedua kelompok terapi secara statistik tidak bermakna ($p = 0,103$). Hal ini berbeda dengan periode sebelumnya, Sugiri dkk. melaporkan selama periode Januari 1996 sampai Oktober 1998 didapatkan 30 kasus TSV yang dirawat di ICCU RSUP Dr. Kariadi Semarang dengan rasio laki-laki : perempuan adalah 1 : 2 (11), sedangkan Lefrandt dkk, 1995 melaporkan 11 kasus TSV di RS Manado dengan rasio laki-laki: perempuan adalah 2 : 7 (8).

Rerata umur kelompok verapamil adalah 50,63 tahun dan kelompok $MgSO_4$ adalah 52,16 tahun. Secara statistik rerata umur pada kedua kelompok tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ($p = 0,765$). Rerata umur penderita TSV pada penelitian ini tampaknya lebih rendah dibandingkan yang didapatkan Lefrandt dkk. yaitu 57 tahun (8), tetapi masih lebih tinggi dibandingkan dengan penelitian Di Marco et al. yang mendapatkan rerata umur penderita TSV berkisar 44 – 49 tahun (6) dan Wood AK et al. yang mendapatkan rerata umur penderita berkisar 37 - 47 tahun (48).

Rerata frekuensi jantung sebelum terapi pada kelompok verapamil adalah 172,32 x /menit, sedang pada kelompok $MgSO_4$ adalah 182,32 x /menit. Secara statistik rerata frekuensi jantung diantara kedua kelompok tidak berbeda bermakna ($p = 0,123$). Rerata frekuensi jantung pada penelitian ini tampaknya tidak berbeda jauh dengan yang dilaporkan Lefrandt dkk. dan Sugiri dkk. masing-masing yaitu 178 x /menit dan 175 x /menit (8,11).

Rerata tensi sistol / diastol sebelum terapi pada kelompok verapamil adalah 123,79 mmHg / 84,74 mmHg dan kelompok $MgSO_4$ adalah 130 mmHg / 85,16 mmHg. Secara statistik rerata tensi pada kedua kelompok terapi tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$).

Apabila dilihat, rerata tensi kedua kelompok masih dalam batas normal. Hal ini disebabkan penderita dengan hipotensi atau syok tidak termasuk dalam kriteria inklusi penelitian.

V.2. RESPON KLINIK TERAPI

V.2.1. RESPON KLINIK KONVERSI KE IRAMA SINUS

Verapamil merupakan antiaritmia yang mekanisme kerjanya menghambat masuknya ion Ca ke dalam sel. Obat ini menekan fungsi nodus sinus dan AV melalui saluran lambat Ca (12,13,16). Mekanisme tersering yang mendasari TSV adalah "reentry" yang melibatkan nodus AV (AVNRT), sehingga efektifitas verapamil parenteral dalam terminasi AVNRT dapat mencapai lebih dari 90% (5). Meskipun demikian kita ketahui bahwa banyak tipe dari TSV, dimana verapamil parenteral kurang efektif dalam mengkonversi tipe TSV tersebut (39).

Penelitian ini terdiri dari 2 kelompok terapi dengan kelompok verapamil digunakan sebagai kontrol. Mengingat kenyataan bahwa verapamil parenteral sulit didapatkan di pasaran khususnya Semarang maka verapamil peroral dipakai sebagai pengganti verapamil parenteral. Klein et al. mendapatkan efek elektrofisiologik verapamil parenteral dengan verapamil peroral adalah sama (10). Verapamil peroral diabsorbsi hampir sempurna dan kadar puncak dalam darah tercapai dalam waktu satu jam (13). Schomerous et al. mendapatkan kadar puncak verapamil tercapai 30-45 menit setelah dosis oral, Koike et al mendapatkan kadar puncak 2 jam setelah dosis oral, sedangkan Wu et al. mendapatkan kadar puncak tercapai dalam 1-2 jam setelah dosis oral (12). Kadar puncak dalam darah ini berhubungan dengan efek elektrofisiologik dari verapamil (12,13,41). Carvalho et al mendapatkan onset kerja verapamil dalam mengontrol denyut jantung terjadi setelah 20 menit dosis oral dan mencapai puncaknya dalam 2 jam (13). Pada penelitian ini dipakai waktu 2 jam untuk mengobservasi apakah TSV dapat mengalami konversi menjadi irama sinus pada kelompok verapamil peroral maupun MgSO₄ parenteral.

Pada tabel 3 tampak bahwa konversi ke irama sinus dalam waktu 2 jam dengan dosis verapamil 80 mg peroral dibandingkan MgSO₄ 3 gram (MgSO₄ 40% 7,5 cc) lebih

banyak didapatkan pada kelompok $MgSO_4$ (58%) dibandingkan kelompok verapamil (47%). Meskipun demikian perbedaan efikasi kedua kelompok dalam mengkonversi TSV menjadi irama sinus didapatkan tidak bermakna ($p = 0,507$). Rerata waktu yang diperlukan untuk konversi pada kelompok verapamil adalah 61 menit, sedangkan kelompok $MgSO_4$ lebih pendek yaitu 39 menit dan perbedaan diantara keduanya tidak bermakna ($p = 0,201$). Rerata waktu yang diperlukan verapamil peroral untuk mengkonversi TSV menjadi irama sinus pada penelitian ini tampaknya sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa efek elektrofisiologik verapamil mencapai puncaknya dalam waktu 1 sampai 2 jam setelah dosis oral (12,13). Pada penelitian ini tampak bahwa efikasi verapamil peroral dalam mengkonversi TSV menjadi irama sinus dalam waktu 2 jam hanya mencapai 47%. Hasil yang didapat pada penelitian ini masih lebih baik daripada yang didapatkan Hamer et al. (43) yang mendapatkan efikasi verapamil peroral (dosis 3,3 - 3,7 mg/kg) dalam mengkonversi TSV menjadi irama sinus hanya pada 1 dari 6 penderita dengan "pacemaker induced" TSV (16%). Penelitian ini menggunakan penderita TSV yang sesungguhnya dengan jumlah sampel yang lebih besar ($n=18$) dibandingkan Hamer et al.

Pada tabel 4, 5 dan 6 tampak bahwa pengaruh umur, onset TSV dan frekuensi jantung sebelum terapi terhadap keberhasilan konversi ke irama sinus secara statistik tidak bermakna ($p < 0,05$). Meskipun demikian tampaknya ada kecenderungan pada kelompok umur di atas 60 tahun keberhasilan konversi ke irama sinus kedua kelompok terapi makin rendah. Dilihat dari onset TSV terhadap keberhasilan konversi tampaknya ada kecenderungan bahwa makin awal onset TSV keberhasilan konversi ke irama sinus pada kedua kelompok terapi makin besar, sedangkan pengaruh frekuensi jantung terhadap keberhasilan terapi tampaknya tidak ada kecenderungan yang konsisten dan sangat mungkin hal ini karena jumlah sampel yang terlalu sedikit.

TSV pada penelitian ini tidak dibedakan tipe ataupun mekanisme yang mendasari mengingat keterbatasan alat diagnostik yang tersedia. Rendahnya efikasi verapamil peroral mungkin dapat disebabkan berbagai macam sebab yaitu :

♦ Tipe TSV

Verapamil memperlambat konduksi dan periode refrakter hanya pada jalur pintas konduksi "antegrade" dari nodus AV (49) sehingga terbukti paling efektif dalam

mengkonversi TSV menjadi irama sinus pada AVNRT (> 90% kasus) (5), sedangkan pada AVRT efektifitasnya lebih rendah. Pada "automatic atrial tachycardia" dan SNRT verapamil tidak efektif (39,49).

♦ Konsentrasi Obat Dalam Darah

Verapamil peroral hampir sempurna diabsorpsi (13). Meskipun demikian kadar dalam darah masih mungkin dipengaruhi oleh makanan dan hipomotilitas saluran cerna akibat TSV, sehingga pada pemberian peroral kadar dalam darah tidak dapat diprediksi, Hamer et al. (43). Efikasi verapamil parenteral yang tinggi dalam mengkonversi TSV menjadi irama sinus tidak dapat diterapkan pada pemberian verapamil peroral, Rinkenberger et al (49). Hal yang sebaliknya didapatkan Klein et al. (10), verapamil peroral dengan dosis 80 mg / 6 jam mempunyai efek elektrofisiologik yang sama dibandingkan verapamil intravena 15 mg/kg dilanjutkan 0,005 mg/kg/mnt. Efek elektrofisiologik verapamil berhubungan dengan kadar obat dalam darah dan tidak tergantung dari jalur masuk obat. Mauritson et al (50), dengan dosis verapamil peroral 80-160 mg / 8 jam mendapatkan rerata kadar verapamil serum sebesar 110 ng/ml dan tidak berbeda bermakna dibandingkan kadar serum verapamil parenteral yang diperlukan untuk mengkonversi AVNRT dan AVRT menjadi irama sinus yaitu sebesar 123 ng/ml.

♦ Penyakit Dasar dan Interaksi Obat

Meskipun pengaruh adanya penyakit dasar terhadap keberhasilan konversi ke irama sinus pada kedua kelompok terapi secara statistik tidak bermakna ($p < 0,05$), tapi tampak ada kecenderungan penurunan kemampuan konversi pada kelompok penderita dengan disertai penyakit dasar (lihat tabel 7). Apabila dilihat dari jenis penyakit dasar PPOM, maka pada kelompok verapamil ($n = 19$) terdapat 7 penderita (37%) dengan penyakit dasar PPOM (lihat tabel 8), seluruhnya menggunakan aminofilin dan hanya 1 yang berhasil konversi. Pada kelompok $MgSO_4$ ($n = 19$) terdapat 3 penderita (17%) PPOM, 2 diantaranya menggunakan aminofilin dan keduanya gagal konversi ke irama sinus sedangkan 1 penderita tanpa aminofilin berhasil konversi ke irama sinus. Aminofilin merupakan obat simpatomimetik amin yang berpotensi menghambat konversi TSV ke irama sinus pada kelompok verapamil maupun kelompok $MgSO_4$ di samping penyakit dasarnya sendiri (39). Rendahnya efikasi verapamil peroral kemungkinan karena jumlah penderita PPOM dengan aminofilin pada kelompok verapamil jauh lebih besar dibanding

kelompok $MgSO_4$ dan secara statistik dibuktikan pada kelompok Verapamil hasil terapi antara penderita dengan penyakit dasar PPOM (berhasil konversi 14,3%) dibandingkan penyakit dasar lainnya (berhasil konversi 62,5%) didapatkan berbeda hampir bermakna ($p = 0,06$). Apabila kita melihat dari kelompok Verapamil maupun $MgSO_4$ tanpa disertai penyakit dasar (masing-masing 4 orang) maka dari masing-masing kelompok efikasi verapamil maupun $MgSO_4$ dalam mengkonversi TSV menjadi irama sinus adalah sama yaitu sebesar 75%.

Magnesium adalah merupakan antagonis fisiologis Kalsium (14), meskipun demikian mekanisme kerjanya dalam mengkonversi aritmia menjadi irama sinus diduga lebih kompleks dari sekedar antagonis fisiologis Kalsium dan masih belum diketahui sepenuhnya (51). Wesley et al (15) menggunakan $MgSO_4$ 2 gram ($MgSO_4$ 50% 4 cc) bolus cepat IV. berhasil mengkonversi TSV menjadi irama sinus pada 7 dari 10 penderita (70%) dengan waktu pengamatan 10 menit, waktu konversi rerata adalah $31,4 \pm 9,8$ detik. Hasil yang sangat berbeda didapatkan oleh Sager et al (dikutip dari 51) dengan dosis Magnesium yang sama dengan cara IV lebih 10 menit hanya didapatkan konversi ke irama sinus pada 15% kasus. Viskin et al (51) dengan dosis yang sama tetapi konsentrasi $MgSO_4$ berbeda ($MgSO_4$ 4% 50 cc) secara IV dalam waktu lebih 15 detik mendapatkan konversi ke irama sinus pada 48% kasus. Penjelasan yang paling mungkin dari ketiga hal diatas adalah tingginya konsentrasi Magnesium dan cepatnya pemberian akan memberikan angka konversi ke irama sinus yang lebih tinggi. Pada penelitian kami digunakan $MgSO_4$ dengan dosis lebih besar (3 gram : $MgSO_4$ 40 % 7,5 cc) IV. 10 menit menghasilkan konversi ke irama sinus pada 58% kasus dalam waktu 2 jam (satu penderita dari kelompok $MgSO_4$ mengalami rekurensi dalam waktu 2 jam pengamatan dianggap gagal). Efikasi $MgSO_4$ pada penelitian ini masih lebih tinggi dibandingkan dengan yang didapatkan Sager et al dan Viskin et al. tetapi lebih rendah dibandingkan Wesley et al. Kecepatan waktu konversi tampaknya dipengaruhi oleh kecepatan pemberian Magnesium sebagaimana tampak pada penelitian Wesley et al dengan waktu konversi rerata $31,4 \pm 9,8$ detik dibandingkan penelitian kami yaitu $39,90 \pm 41,73$ menit.

Moran et al (52) menggunakan $MgSO_4$ 37 mg/kg bolus IV, dilanjutkan 25 mg/kg/jam pada penderita kritis dengan takiaritmia atrial dengan waktu pengamatan 24 jam, mendapatkan konversi ke irama sinus sebesar 60% pada 4 jam, 72% pada 12 jam

dan 78% pada 24 jam. Pada penelitian ini dilakukan pengamatan hanya dalam waktu 2 jam dengan hasil konversi ke irama sinus (58%) mendekati hasil yang didapatkan oleh Moran et al (60%) pada pengamatan 4 jam. Dari penelitian Moran et al. tampak bahwa lamanya waktu pengamatan sampai 24 jam akan memberikan konversi yang lebih tinggi.

Satu penelitian yang membandingkan efikasi MgSO₄ parenteral dibandingkan dengan verapamil parenteral adalah Gullestad et al (9). Pada penelitiannya terhadap aritmia supra ventrikuler dengan menggunakan MgSO₄ dosis 1,2 gram bolus IV lebih 5 menit bila setelah 10 menit respon negatif diulang dengan dosis yang sama dilanjutkan dengan 0,01 mg/menit, dibandingkan verapamil parenteral dengan dosis 5 + 5 mg dilanjutkan 0,1 mg/menit dengan waktu pengamatan 24 jam mendapatkan efikasi MgSO₄ lebih unggul dibandingkan verapamil dalam mengkonversi aritmia supra ventrikuler menjadi irama sinus pada 4 jam (58% : 19%) secara bermakna $p < 0,01$ dan pada 24 jam (62% : 52%) secara tidak bermakna. Meskipun efikasi MgSO₄ pada pengamatan 4 jam dari penelitian Gullestad et al sama dengan hasil penelitian kami, tetapi kasusnya berbeda karena fibrilasi dan flutter atrial termasuk dalam kriteria inklusi penelitian Gullestad et al.

V.2.2. RESPON KLINIK TERHADAP FREKUENSI JANTUNG

Apabila dilihat respon klinik terhadap frekuensi jantung pada penderita yang berhasil konversi, maka didapatkan rerata frekuensi jantung saat 2 jam setelah terapi pada kelompok verapamil dibandingkan MgSO₄ adalah $93,89 \pm 3,55$ x/mnt dibanding $87,64 \pm 11,09$ x/mnt. Perbedaan rerata frekuensi jantung diantara kedua kelompok pada 2 jam setelah terapi tidak bermakna ($p = 0,103$), meskipun demikian besarnya penurunan rerata frekuensi jantung lebih banyak didapatkan pada kelompok MgSO₄ yaitu sebesar 94,36 poin dibandingkan verapamil yaitu 88,11 poin. Perbedaan rerata frekuensi jantung pada kedua kelompok terapi didapatkan bermakna hanya pada menit ke 15 yaitu $159,11 \pm 17,67$ x/mnt pada kelompok verapamil dibandingkan $126,27 \pm 45,40$ x/mnt pada kelompok MgSO₄ ($p = 0.046$). Perbedaan ini disebabkan karena beda jalur pemberian obat dimana Magnesium yang diberikan lewat jalur parenteral, efek maksimumnya lebih cepat tercapai dibandingkan verapamil peroral. Meskipun demikian respon klinik penurunan frekuensi jantung pada kelompok verapamil peroral ini sudah mulai tampak

pada menit ke 15, sedikit berbeda dengan yang didapatkan Carvalho et al.(13) yang mendapatkan efek verapamil peroral dalam menurunkan frekuensi jantung terjadi mulai 20 menit sejak masuknya obat.

Apabila dilihat penderita yang gagal konversi ke irama sinus, maka didapatkan rerata frekuensi jantung saat 2 jam setelah terapi pada kelompok verapamil adalah $150,60 \pm 11,11$ x/mnt dibandingkan sebelum terapi $163,40 \pm 9,97$ x/mnt (turun 12,8 poin), sedangkan kelompok MgSO₄ adalah $159,50 \pm 14,62$ x/mnt dibandingkan sebelum terapi $184,13 \pm 17,72$ x/mnt (turun 24,63 poin). Moran et al. (52) mendapatkan rerata penurunan frekuensi jantung sebesar 19 x/mnt saat menit ke 60 pada takiaritmia atrial yang gagal konversi dengan MgSO₄.

V.2.3. RESPON KLINIK TERHADAP TEKANAN DARAH

Respon klinik terapi terhadap tekanan darah sebagaimana terlihat dalam tabel 6 pada kedua kelompok didapatkan tidak berbeda bermakna, baik pada menit ke 15, 30, 45, 60 90 maupun menit ke 120. Rerata tekanan darah baik sistolik maupun diastolik pada kedua kelompok selama pengamatan 2 jam hanya sedikit mengalami perubahan, masih berada dalam batas normal dan tidak membahayakan. Rerata tekanan darah sistolik pada kelompok verapamil peroral setelah 2 jam mengalami peningkatan dari $123,79 \pm 17,65$ mmHg menjadi $127,22 \pm 13,94$ mmHg (naik 4 mmHg), sedangkan diastol mengalami penurunan dari $84,74 \pm 13,94$ menjadi $80,10 \pm 10,08$ (turun 4 mmHg). Pada kelompok MgSO₄ parenteral tekanan darah sistolik mengalami peningkatan dari $130,00 \pm 21,04$ menjadi $133,91 \pm 18,17$ (naik 3 mmHg), sedangkan diastolik mengalami penurunan dari $85,16 \pm 13,00$ menjadi $79,73 \pm 11,03$ (turun 6 mmHg). Wu et al. (12) mendapatkan setelah 2 jam pemberian verapamil peroral 80 mg terjadi peningkatan rerata tekanan darah sistolik dan diastolik penderita AVRT sebesar 4 dan 2 mmHg, efek ini mungkin sebagai akibat langsung meningkatnya curah jantung (akibat penurunan frekuensi jantung) lebih besar daripada efek vasodilatasi yang ditimbulkan.

V.3. EFEK SAMPING TERAPI

Efek samping terapi tampaknya lebih sering dijumpai pada kelompok $MgSO_4$ (63%) dibandingkan kelompok verapamil (32%). Efek samping pada kelompok $MgSO_4$ terbanyak adalah rasa panas. Viskin et al (51) melaporkan efek samping $MgSO_4$ dan adenosin adalah serupa (rasa panas, mual, sakit kepala), meskipun demikian efek samping $MgSO_4$ berlangsung lebih lama (2-3 menit) dibandingkan adenosin (kurang 1 menit). Efek samping yang berat pada kelompok $MgSO_4$ adalah hipotensi dan bradikardia pada 1 penderita (5%) yang segera mengalami perbaikan klinis setelah pemberian $MgSO_4$ ditunda dan penderita diberikan Kalsium glukonat 10% 10 cc IV. Wesley et al (15) melaporkan kasus bradikardia dan hipotensi ringan pada 1 dari 10 penderita TSV yang mendapatkan $MgSO_4$ 50% 4 cc bolus cepat IV (5 detik).

Efek samping yang berat juga dijumpai pada kelompok verapamil yaitu 1 penderita (5%) mengalami gagal jantung. Gullestad et al (9) melaporkan setelah pemberian verapamil 5 + 5 mg IV diikuti 0,1 mg/ mnt, didapatkan 6 dari 31 penderita aritmia supra ventrikuler mengalami efek samping yang berat yaitu 3 penderita mengalami hipotensi simptomatik dan 3 orang mengalami gagal jantung kongestif sedangkan pada kelompok $MgSO_4$ tidak dijumpai efek samping yang berat, hanya "flushing" ringan.

V.4. KETERBATASAN PENELITIAN

1. Jumlah sampel masih kurang karena keterbatasan waktu dan dana, sehingga hasil penelitian kurang optimal.
2. Pada penelitian ini belum dibedakan tipe TSV sehingga analisis data belum maksimal.

BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN

VI.1. KESIMPULAN

1. Efikasi $MgSO_4$ parenteral dalam konversi TSV menjadi irama sinus didapatkan lebih tinggi dibandingkan verapamil peroral (58% Vs 47%), meskipun demikian secara statistik tidak berbeda bermakna ($p = 0,507$).
2. Rerata waktu konversi pada kelompok $MgSO_4$ parenteral lebih singkat dibandingkan verapamil peroral ($39,90 \pm 41,73$ menit Vs $61,44 \pm 27,34$ menit), meskipun demikian secara statistik juga tidak berbeda bermakna ($p = 0,210$).
3. Terdapat kecenderungan penurunan kemampuan konversi TSV ke irama sinus dengan meningkatnya umur (> 60 tahun), onset TSV yang makin lama dan adanya penyakit dasar, sedangkan pengaruh frekuensi jantung sebelum terapi terhadap keberhasilan terapi tidak konsisten. Pengaruh umur, onset TSV maupun penyakit dasar terhadap hasil terapi didapatkan tidak bermakna ($p < 0,05$).

VI.2. SARAN

1. Perlu penelitian lanjutan dengan membedakan tipe TSV untuk tiap kelompok terapi dengan jumlah sampel yang lebih banyak.
2. Kecepatan pemberian bolus $MgSO_4$ intra vena sebaiknya ditingkatkan, agar waktu konversi lebih singkat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hopson JR, Buxton AE, Rinkenberker RL, Nademanee K, Heilman JM, Kienzle MG. Safety and utility of flecainamide acetate in the routine care of patients with supraventricular tachyarrhythmias: results of a multicenter trial. *The american journal of cardiology*, 1996; 77: 72A - 81A.
2. Campbell RWF. Supraventricular tachycardia, occasional nuisance or frequent threat ? *European heart journal*, 1996; 17: 10-20.
3. Rankin AC, Cobbe SM. Tachycardias. *Medicine international*, 1998; 41: 158-63.
4. Dorian P, Nacarelly GV, Coumel P, Hohnloser SH, Maser MJ. A randomized comparison of flecainide versus verapamil in paroxysmal supraventricular tachycardia. *The american journal of cardiology*, 1996; 77: 89A - 95A.
5. Khan MG. Management of cardiac arrhythmias. In: Khan MG ed. *Cardiac drug therapy*. 3rd & 4th ed, London: WB Saunders Company, 1992 & 1995: 225-39 & 254-02.
6. Dimarco JP, Miles W, Akhtar M, Milstein S, Sharma AD, Platia E et al. Adenosine for paroxysmal supraventricular tachycardia: dose ranging and comparison with verapamil. *Annals of internal medicine*, 1990; 113: 104-9.
7. Hazinski MF, Commins RO. Emergency cardiac care for healthcare providers : American Heart Association, 1996: 22-3.
8. Lefrandt RL, Awaloei JH, Azis RA. Pengalaman pemakaian ATP pada penderita dengan "paroxysmal supraventricular tachycardia" di RSUP Manado. *Jurnal kardiologi indonesia*, 1995; 20: 190-4.
9. Gullestad L, Birkeland K, Molstad P, Moyer MM, Vanberg P, Kjekshus J. The effect of magnesium versus verapamil on supraventricular arrhythmias. *Clinical cardiology*, 1993; 16: 429-34.
10. Klein GJ, Gulamhusein S, Prystowsky EN, Carruthers SG, Donner AP, Patrick T. Comparison of the electrophysiologic effects of intravenous and oral verapamil in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *The american journal of cardiology*, 1982; 49: 117-24.
11. Sugiri. Pengalaman klinik terapi MgSO₄ parenteral pada takikardia supra ventrikuler. KOPERKI VIII, 1998.

12. Wu D, Kou HW, Yeh SJ, Lin FC, Hung JS. Effects of oral verapamil in patients with atrioventricular reentrant tachycardia incorporating an accessory pathway. *Circulation*, 1983; 67: 426-33.
13. NN, Other uses of isoptin – comparison between intravenous and oral treatment. In: *The monograph of isoptin*. Ludwigshaven: Knoll AG, 1994: 130-50.
14. Iseri LT, Fairshier RD, Hardemann JL, Brodsky MA. Magnesium and potassium in therapy in multifocal atrial tachycardia. *American heart journal*, 1985; 110: 789-94.
15. Wesley RC, Haines DE, Lerman BB, Dimarco JP, Crampton RC. Effect of intravenous magnesium sulfate on supraventricular tachycardia. *The american journal of cardiology*, 1989; 1129-31.
16. Fozzard HA. Ion channels and cardiac function. In: Harber EH ed. *Scientific american molecular cardiovascular medicine*, New York: Scientific American INC, 1995: 211-24.
17. Waldo AL, Wit AL. Mechanism of cardiac arrhythmias and conduction disturbances. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V eds. *The heart arteries and veins*. 9th ed. New York: Mc Graw Hill, 1998: 81-115.
18. Stapczynski JC. Disturbances of cardiac rhythm and conduction. In: Tintinalli JE, Ruiz E, Krome RL eds. *Emergency medicine*. 4th ed. New York: Mc Graw Hill, 1996: 141-80.
19. Schlant RC, Sonnenblick EH, Katz AM. Normal physiology of the cardiovascular system. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V eds. *The heart arteries and veins*. 9th ed. New York: Mc Graw Hill, 1998: 81-115.
20. Brooks HL, Khair GZ. Fundamental of electrocardiography. In: Brooks HL ed. *Electrocardiography 100 diagnostic criteria*. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1987: 3-10.
21. Iseri LT, Allen BJ, Ginkel ML, Brodsky MA. Ionic biology and ionic medicine in cardiac arrhythmias with particular reference to magnesium. *American heart journal*, 1991; 123: 1404-8.
22. Wallace AG. Electrical activity of the heart. In: Hurst JW, Logue RB, Rackley CE, Schlant RC, Sonnenblick EH, Wallace AG et al eds. *The heart arteries and veins*. 6th ed: New York: Mc Graw Hill, 1985: 734-84.
23. Anderson KE. The heart cell-electrophysiological aspects. *Acta medica scandinavia supplementum*, 1981; 647: 7-12.

24. Stiles GL. Structure and functioning of cardiovascular membranes, channels and receptors. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V eds. The heart arteries and veins. 9th ed. New York: Mc Graw Hill, 1998: 145-53.
25. Eisenberg MJ. Magnesium deficiency and sudden death. American heart journal, 1992; 124: 123-38.
26. Dyckner T. Relation of cardiovascular disease to potassium and magnesium deficiencies. American journal cardiology, 1990; 65: 44-6.
27. Isseri LT. Role of magnesium in cardiac tachyarrhythmias. American journal cardiology, 1990; 65: 47-50.
28. Podrid PJ. Potassium and ventricular arrhythmias. American journal cardiology, 1990; 65: 33-44.
29. Chung EK. Electrolyte imbalance and cardiac arrhythmias. In: Chung EK ed. Principles of cardiac arrhythmias. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1989: 638-61.
30. Shulman M, Narins RG. Hypokalemia and cardiovascular disease. American journal cardiology, 1990; 65: 4-9.
31. Chung EK. Some aspects of the anatomy, electrophysiology and hemodynamics of the heart. In: Chung EK ed. Principles of cardiac arrhythmias. 4th ed. Baltimore : Williams & Wilkins, 1989: 14-49.
32. Rardon DP, Fisch C. Electrolytes and the heart. In: Schlant RC, Alexander RW eds. The heart arteries and veins. 8th ed. New York: Mc Graw Hill, 1994: 759-74.
33. Kakavas PW, Sibbald WJ, Calvin JE. Applied cardiovascular physiology in the critically. In: Ayres SM, Grenvik A, Hoolbrok PR, Shoemaker WC eds. Text book of critically care. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1995: 448-50.
34. Steurer G, Yang P, Rao V, Mohl W, Glogar D, Smetana R. Acute myocardial infarction, reperfusion injury and intravenous magnesium therapy: basic concepts and clinical implication. American heart journal, 1996; 132: 478-81.
35. Arsenian MA. Magnesium and cardiovascular disease. Progress in cardiovascular disease, 1993; 35: 271-310.
36. Schamroth C. Drug and electrolyte effects. Ectopic atrial rhythm. In: Schamroth C ed. An introduction to electrocardiography. 7th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publication, 1990: 241-53: 330-41.

37. Karim S, Kabo P. EKG dan penanggulangan beberapa penyakit jantung untuk dokter umum. Jakarta: FKUI, 1996: 155-75.
38. Atwood S, Stanton C, Storey J. Disritmia atrium. Dalam: Atwood S, Stanton C, Storey J eds. Pengenalan dasar disritmia jantung. Terjemahan Wahab S. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press, 1996: 30-51.
39. Vlay SC. Supraventricular arrhythmias and conduction disturbances. A practical approach to cardiac arrhythmias. Boston: Little Brown and Company, 1998: 84-125.
40. Wellens HJJ. The value of the ECG in the diagnosis of supraventricular tachycardia. European heart journal, 1996: 17: 21-5.
41. Sakurai M, Yasuda H, Kato N, Nomura A, Fujita M, Nishino T et al. Acute and chronic effects of verapamil in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. American heart journal, 1983: 105: 619-27.
42. Ganz LI, Friedman PL. Supraventricular tachycardia. New England journal medicine 1995: 332: 162-73.
43. Hamer AWF, Strathmore N, Vohra JK, Hunt VD. Oral flecainide, sotalol and verapamil for termination of paroxysmal supraventricular tachycardia. PACE, 1993: 16: 1394-400.
44. Flink EB. Magnesium deficiency, etiology and clinical spectrum. Acta medica scandinavia supplementum, 1981: 647: 125-35.
45. Seelig M, Elin RJ, Hill C, Bethesda. Is there a place for magnesium in the treatment of acute myocardial infarction ? American heart journal; 1996: 132: 478-81.
46. Horner SM. Efficacy of intravenous magnesium in acute myocardial infarction in reducing arrhythmias and mortality. Circulation, 1992: 86: 774-9.
47. Ott P, Fenster P. Should magnesium be part of the routine therapy for acute myocardial infarction ? American heart journal, 1992: 124: 1113-7.
48. Wood AK, Drew BJ, Scheinman MM. Frequency of disabling symptoms in supraventricular tachycardia. American journal cardiology, 1997: 145-9.
49. Rinkenberger RL, Prystowsky EN, Heger JJ, Troup PJ, Jackman WM, Zipes D. Effect of intravenous and chronic oral verapamil administration in patients with supraventricular tachyarrhythmias. Circulation, 1980: 62: 996-1009.
50. Mauritsen DR, Winniford MD, Walker WS, Rude RE, Cary JR, Hillis D. Verapamil for paroxysmal supraventricular tachycardia. Annals of internal medicine, 1982: 96: 409-12.

51. Viskin S, Belhassen B, Sheps D, Laniado S. Clinical and electrophysiologic effects of magnesium sulfate on paroxysmal supraventricular tachycardia and comparison with adenosine triphosphate. *American journal cardiology*, 1992; 70: 879-885.
52. Moran JL, Gallaher J, Peake SL, Cunningham DN, Salagaras M, Leppard P. Parenteral magnesium sulfate versus amiodarone in the therapy of atrial tachyarrhythmias: a prospective, randomized study. *Critical care medicine*, 1995; 23: 1816-24.